

Aus der Neurologischen Klinik und Poliklinik
der Ludwig-Maximilians-Universität München
Direktor Prof. Dr. med. Dr. h. c. Thomas Brandt, FRCP

SAKKADEN ZU BEWEGTEN UND
STATIONÄREN ZIELEN

Dissertation
zum Erwerb des Doktorgrades der Medizin
an der Medizinischen Fakultät der
Ludwig-Maximilians-Universität zu München

vorgelegt von
Otmar Bayer

aus
München

Jahr
2005

Mit Genehmigung der Medizinischen Fakultät
der Universität München

Berichterstatter:	Prof. Dr. U. Büttner
Mitberichterstatter:	Priv. Doz. Dr. H. Strasburger Priv. Doz. Dr. O. Ehrt
Mitbetreuung durch den promovierten Mitarbeiter:	Dr.-Ing. Th. Eggert
Dekan:	Prof. Dr. med. D. Reinhardt
Tag der mündlichen Prüfung:	24.11.2005

Inhaltsverzeichnis

1	Einleitung	5
2	Arten von Augenbewegungen	7
2.1	Sakkaden	7
2.2	Langsame Augenfolgebewegungen (smooth pursuit)	7
2.3	Vergenzbewegungen	7
2.4	Vestibulo-okulärer Reflex (VOR)	8
2.5	Optokinetischer Reflex (OKR)	8
3	Sakkaden	9
3.1	Eigenschaften	9
3.1.1	Gain	9
3.1.2	Main sequence	11
3.2	Neuronale Mechanismen	11
3.3	Anatomische Grundlagen	13
3.3.1	Paramediane pontine Formatio reticularis	13
3.3.2	Rostraler Nucl. interstitialis des medialen Längsbündels	13
3.3.3	Frontales Augenfeld und Parietallappen	15
3.3.4	Kleinhirnwurm	15
3.3.5	Nucleus fastigii	15
3.3.6	Colliculus superior	16
3.4	Double-Step-Paradigma	17
3.5	Neuromimetisches Modell der Sakkadengenerierung	19
4	Fragestellung	23
5	Methoden	25
5.1	Experimentalbedingungen	25
5.2	Datenaufzeichnung und -analyse	26
6	Ergebnisse	31
6.1	Maximalgeschwindigkeit	31
6.2	Dauer	32
6.3	Latenz	33
6.4	Der retinale Fehler	35
6.5	Geschwindigkeitsprofile	39

7	Diskussion	43
7.1	Main sequence	43
7.2	Latenzen	44
7.3	Retinaler Fehler, weitere Einflußgrößen	44
7.4	Bezug zu Modellen und neuronalen Mechanismen	45
8	Zusammenfassung	47
	Tabellen	49
	Literaturverzeichnis	51
9	Lebenslauf	55
10	Danksagung	57

1 Einleitung

Die Okulomotorik gehört zu den vielbearbeiteten Gebieten der neurologischen (Grundlagen)forschung der letzten Jahrzehnte. Augenbewegungen stellen besonders hohe Anforderungen an die zugrundeliegenden neuronalen Steuerungsmechanismen: sie müssen schnell, zielgenau und konjugiert erfolgen, sind von der Entfernung der gesehenen Objekte abhängig und können sowohl willkürlich als auch unwillkürlich beeinflusst werden. Für Sakkaden, welche in dieser Arbeit untersucht werden, gilt dies in besonderem Maße: ihre Geschwindigkeit erlaubt kein visuelles Feedback und trotzdem sind sie von hoher Zielgenauigkeit. Schließlich ist das Sehen der wichtigste Fernsinn des Menschen. Bei Störungen des vestibulären Systems ermöglicht die enge Verbindung zur Okulomotorik diagnostisch hilfreiche, nichtinvasive Untersuchungen. Weiterhin spielt das Kleinhirn nicht nur bei Augenbewegungen eine wichtige Rolle - ein Verständnis der zugrundeliegenden Mechanismen ist möglicherweise auf die übrige Motorik übertragbar.

Viele aktuelle Modelle der Sakkadengenerierung sehen den retinalen Fehler als die Haupteingangsgröße an (z. B. [4]). Dieser wird kurz vor Sakkadenbeginn ermittelt, ein Wegbewegen des visuellen Zielpunkts (target) während eines "Totzeitraumes" von etwa 80 ms beeinflusst die Augenbewegung nicht mehr. Träfe dies auch für Sakkaden zu bewegten Zielen zu, so müßten sie ihr Ziel systematisch verfehlen, was in der Realität nicht der Fall ist. Folglich werden Zusatzinformationen benötigt, die die Bewegung des Zieles beschreiben. Für langsame Augenfolgebewegungen haben Experimente, in denen das target zwischenzeitlich ausgeblendet wurde, gezeigt, daß hier eine interne Repräsentation existieren muß, die die Augenbewegung auch in Abwesenheit visueller Information steuert [13]. Ob eine solche Repräsentation auch für Korrektursakkaden benutzt wird, die im Rahmen langsamer Augenfolgebewegungen auftreten (sog. "catch-up saccades"), ist offen. Bei Affen korrelieren diese Sakkaden gut mit dem retinalen Fehler und Geschwindigkeit des targets 100 ms vor deren Beginn [15]. Messungen beim Menschen [10] haben gezeigt, daß die Amplitude dieser Sakkade der target-Position 55 ms vor deren Beginn entspricht. Nachdem der "Totzeitraum" dort auf 70 - 140 ms geschätzt wird, folgerten die zitierten Autoren, daß der retinale Fehler als alleinige Eingangsgröße unzureichend sei und schlugen vor, daß die Programmierung von Sakkaden eine Extrapolation der zukünftigen target-Position aufgrund dessen Geschwindigkeit beinhaltet. Ob dieser Mechanismus tatsächlich so implementiert ist, ist indes nicht belegt. Alternative Hypothesen umfassen die Addition langsamer Augenfolgebewegungen auf das Sakkadensignal, oder eine Kombination aus beidem.

Horizontale Sakkaden werden von Neuronen in der paramedianen pontinen Formatio reticularis (paramedian pontine reticular formation, PPRF) erzeugt. Verschiedene Zentren außerhalb dieser Struktur wirken modulierend ein dergestalt, daß Sakkaden gleichbleibend zielgenau sind. Eines dieser Zentren ist der Colliculus superior (superior colliculus, SC), der an der Regulation der Sakkadenamplitude und -richtung beteiligt ist [7]. Teile des Kleinhirnwurms (Lobuli VI und VII) und des darunterliegenden Nucl. fastigii (fastigial oculomotor region, FOR) sind für die Feinabstimmung des Sakkadengenerators zuständig und sorgen für Genauigkeit und Konstanz [24].

Über das Zusammenwirken von SC und FOR ist wenig bekannt. Es wurde gezeigt, daß Sakkaden im SC in retinalen Koordinaten kodiert sind, was ausreichend ist, um den Blick auf ein stationäres Ziel zu lenken. Wie eben ausgeführt spricht einiges dafür, daß zusätzliche Informationen benötigt werden, um Sakkaden zu bewegten Zielen treffsicher ausführen zu können. Die FOR könnte die Struktur sein, die diese zusätzlichen Informationen zur Verfügung stellt; eine Vorstellung, die auch von dem aktuellen Modell von Optican, Quaia und Lefèvre propagiert wird [22]. Es wird in Kap. 3.5 beschrieben.

Ein naheliegender nichtinvasiver Ansatz das Modell zu überprüfen ist, Sakkaden zu bewegten und stationären Zielen auf etwaige Unterschiede hin zu untersuchen. Dazu wurden Affen trainiert, ein kleines visuelles Ziel mit den Augen zu verfolgen, das in zufälliger Reihenfolge von einer initialen Ruhelage ausgehend zu bestimmten Positionen sprang, um anschließend dort zu verharren (stationär), oder sich mit konstanter Geschwindigkeit in (vorwärts) oder gegen (rückwärts) die Richtung des Sprunges fortzubewegen ("step-ramp-Paradigma"). Die Größe der Sprünge wurde so gewählt, daß Sakkaden möglichst identischer Amplituden benötigt werden, um das Ziel zu fixieren. Darin entspricht das benutzte Paradigma einer Simulation, die von den Autoren des zitierten Modells gerechnet wurde [20, Abb. 3, 4]. Das Ziel dieser Arbeit ist, neben der Bestimmung der "klassischen" Sakkadenparameter Untersuchungsmethoden zu finden, die Einflüsse auf die Bewegungsplanung und -ausführung aufzuzeigen vermögen und einen näheren Vergleich mit den genannten Modellvorstellungen ermöglichen. Bei den hier gewonnenen Sakkadendaten wurde die Komponente abgezogen, die durch langsame Augenfolgebewegungen verursacht wird, zu denen es dann kommt, wenn das Versuchstier den kontinuierlich bewegten Stimuli folgt. Diese Einflußgröße wurde erst kürzlich belegt [8].

2 Arten von Augenbewegungen

Zu einer intakten visuellen Wahrnehmung gehört u.a. die Fähigkeit, den gewünschten Ausschnitt unserer Umwelt auf der Netzhaut abzubilden. Die dabei beobachtbaren Bewegungen der Bulbi lassen sich in verschiedene Arten unterteilen, deren Vorkommen bei unterschiedlichen Spezies vom Aufbau der Netzhaut abhängt. So findet sich bei Hasen oder Katzen keine, oder nur eine weniger prominente Fovea als bei Primaten. Dementsprechend ist bei diesen Tieren die Notwendigkeit, ein interessierendes Objekt, das sich ggf. auch noch bewegt, mit den Augen genau zu verfolgen, um es am Punkt des schärfsten Sehens zu halten, begrenzt.

Die Augenbewegungen lassen sich in schnelle und langsame unterteilen. Zu den schnellen zählen Sakkaden und die schnelle Phase des Nystagmus. Alle anderen Augenbewegungen sind langsam.

2.1 Sakkaden

Sakkaden sind schnelle, konjugierte Augenbewegungen, die bei verschiedenen Gelegenheiten auftreten: sie können vestibulär, z. B. bei Drehung des Körpers, durch einen optischen, akustischen oder sonstigen Reiz in der Peripherie ausgelöst werden, sowie willentlich, z. B. beim sich Umschauen in einer neuen Umgebung - intentionale Sakkaden. Im Gegensatz dazu handelt es sich bei den davor genannten um reflexive Sakkaden. Da Sakkaden das Thema der Arbeit sind, werden sie in Kapitel 3 ausführlicher besprochen.

2.2 Langsame Augenfolgebewegungen (smooth pursuit)

Es handelt sich um Bewegungen, mit denen die Augen ein kleines bewegtes Objekt verfolgen, um es auf der Fovea abzubilden. Hierzu ist Aufmerksamkeit und Motivation erforderlich.

2.3 Vergenzbewegungen

Die in der Evolution stattgefundenene Wanderung der Augen von lateral nach frontal und das damit verbundene binokuläre Sehen ermöglicht Tiefenwahrnehmung. Um ein fixiertes Ziel an den korrespondierenden Stellen beider Retinae abzubilden, sind Vergenzbewegungen nötig, da bei einer strengen Parallelführung der Bulbi sich die zum Ziel konstruierten Strahlen nicht treffen würden. Dies gilt insbesondere für nahegelegene Objekte. Daraus geht hervor, daß Vergenzbewegungen entfernungsabhängig und, im Gegensatz zu den anderen hier aufgeführten Bewegungen, diskonjugiert sind.

2.4 Vestibulo-okulärer Reflex (VOR)

Wird der Kopf schnell im Raum bewegt, führt dies zur Stimulation des Vestibularorgans, was wiederum eine Bewegung der Augen in die Gegenrichtung bewirkt. Damit bleiben die Augen relativ zur Umgebung in Ruhe, das Blickfeld wird stabilisiert.

Bei größeren Kopfbewegungen und damit verbundenen kompensatorischen Augenbewegungen kommt es zu Rücksetzbewegungen der Augen. Man nennt diese Abfolge von langsamen kompensatorischen Bewegungen und raschen Rücksetzbewegungen Nystagmus, im vorliegenden Fall vestibulären Nystagmus.

2.5 Optokinetischer Reflex (OKR)

Dieser Mechanismus dient ebenfalls der Stabilisierung des Blickfeldes. Bewegt sich das ganze visuelle Umfeld, was z. B. dann vorkommt, wenn wir uns selbst fortbewegen, hält das Auge durch der Szenerie gleichgerichtete Bewegung das Blickfeld.

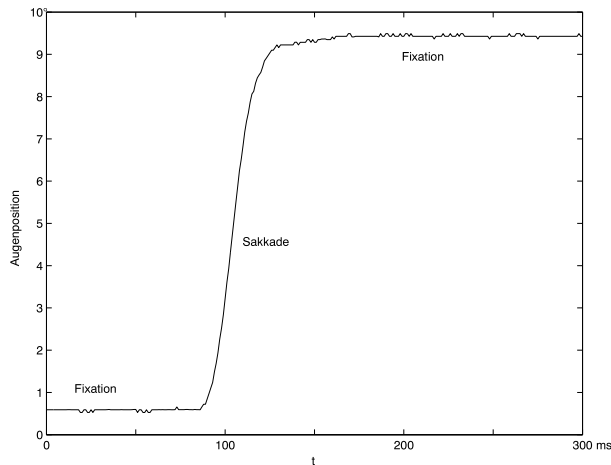


Abbildung 1: Sakkade eines Affen, aufgezeichnet mittels search-coil-Methode (s. 5.2)

3 Sakkaden

Nachdem es in der vorliegenden Arbeit um die Untersuchung von Sakkaden geht, sollen ihre Eigenschaften, neuronale und anatomische Grundlagen sowie gegenwärtige Modellvorstellungen genauer besprochen werden. In der Abb. 1 ist eine solche Augenbewegung zu sehen.

3.1 Eigenschaften

Sakkaden können eine Geschwindigkeit über 500 Grad/s erreichen und dauern bei Primaten 15 - 100 ms. Ihre Latenz, die Zeit zwischen Stimulus und Ausführung, ist sehr variabel und liegt typischerweise bei 200 - 250 ms, aber auch Latenzen von 70 - 80 ms kommen vor. Die Amplitude variiert zwischen drei Bogenminuten und 90 Grad, spontane Sakkaden sind in der Regel nicht größer als 40 Grad [7].

3.1.1 Gain

An dieser Stelle soll ein Begriff eingeführt werden, der im Zusammenhang mit verschiedenen Arten von Augenbewegungen verwendet wird. Bei Sakkaden handelt es sich um das Verhältnis der Größe der ausgeführten Sakkade zum Winkel, um den der zu verfolgende Zielpunkt springt. Es wird in der Literatur als "gain" bezeichnet.

$$gain = x_{\text{Auge}} / x_{\text{Ziel}}$$

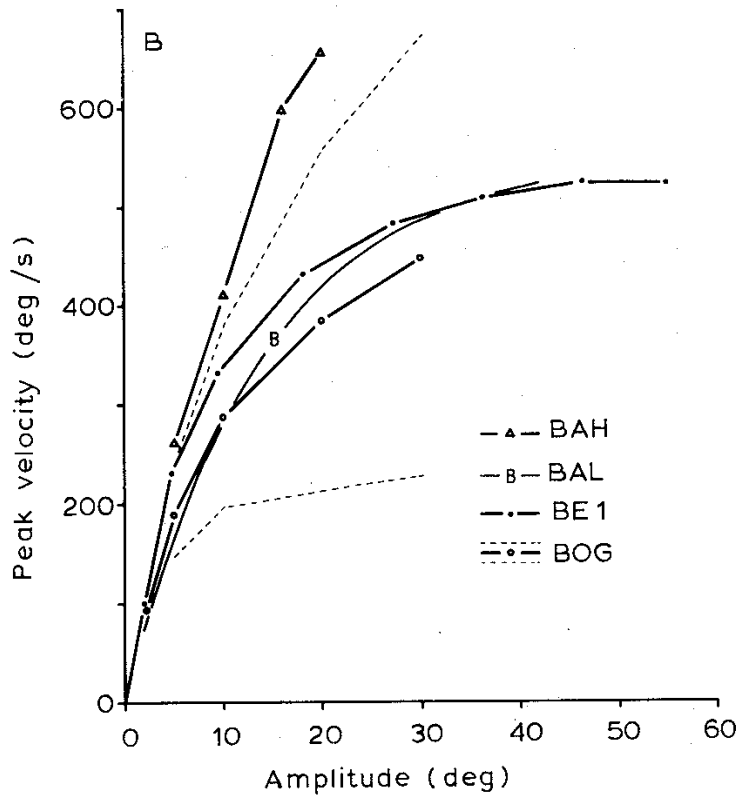


Abbildung 2: Main sequence. Aufgetragen ist in Abhängigkeit von der Amplitude die aus einer Vielzahl von Sakkaden gemittelte Maximalgeschwindigkeit. Sakkaden haben einen zuverlässigen Zusammenhang dieser beiden Parameter, d. h. eine so klassifizierte Augenbewegung sollte im jeweiligen experimentellen Kontext auf oder in der Nähe der Kurve liegen. Ergebnisse der Studien verschiedener Autoren. **BAH**: Bahill et al. 1981, n (Zahl der Probanden) = 13, Infrarot-Meßsystem. **BAL**: Baloh et al. 1975a, n = 25, EOG (Elektrookulographie). **BE1**: Becker and Jürgens [4], n = 26, EOG. **BOG**: Boghen et al. 1974., n = 15, EOG. Die begleitenden gestrichelten Linien zeigen den Bereich, in dem 95 % der Geschwindigkeiten lagen. Aus [4]

3.1.2 Main sequence

Wie seit langem bekannt ist, nimmt die während einer Sakkade erreichte Maximalgeschwindigkeit mit deren Größe zu. Die graphische Darstellung dieses Zusammenhangs ist als main sequence bekannt (Abb. 2) [2] und ein Standardwerkzeug zur Klassifizierung von Augenbewegungen geworden. Bei Primaten geht sie bei einer Amplitude von etwa 20 Grad in die Sättigung.

3.2 Neuronale Mechanismen

Bei der Durchführung einer Sakkade ist von Bedeutung, daß das Auge die neue Position rasch erreicht und anschließend dort gehalten wird. Dementsprechend unterscheidet man bei der Steuerung zwei Kommandos

- Puls: kurzzeitig starke Entladungen der Motoneurone bewirken die Kontraktion der agonistischen äußeren Augenmuskeln
- Step: tonische Innervation bewirkt, daß die Verkürzung der Muskeln und damit die erreichte Position beibehalten wird

Während die eben erwähnten Signale in den Motoneuronen positionsabhängig sind, findet sich in den prämotorischen Kernen eine Geschwindigkeitskodierung. Das hat zur Forderung eines neuronalen Integrators geführt, der in der Gegend des Nucl. praepositus hypoglossi und des Nucl. vestibularis lokalisiert ist.

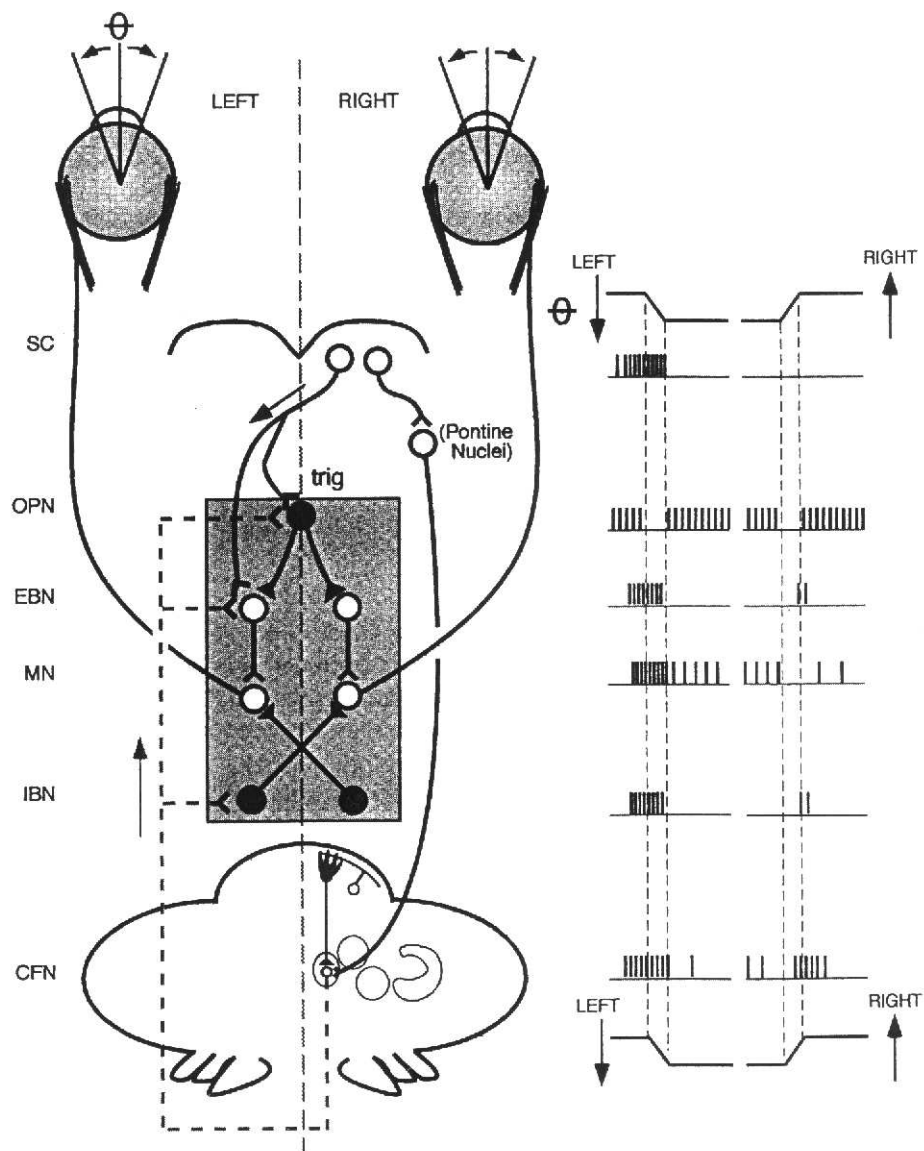


Abbildung 3: Schematisierte Darstellung des burst generators für Sakkaden im Hirnstamm (schraffierte Fläche) mit Eingängen von Colliculus superior (SC) und Kleinhirn (gestrichelte Linien). Das Kleinhirn beeinflusst via kaudalen Nucl. fastigii (CFN) die exzitatorischen (EBN), inhibitorischen (IBN) und Pausenneurone (OPN). Exzitatorische Synapsen sind offen, inhibitorische geschlossen dargestellt. MN, Motoneuron. [24, S. 986]

3.3 Anatomische Grundlagen

Zunächst werden die den Augenmuskelkernen vorgeschalteten Strukturen im Hirnstamm besprochen. Die PPRF ist Teil des burst generators, deren exzitatorische Neurone das Geschwindigkeitssignal für ipsiversive Sakkaden erzeugen (Puls), während das anschließende Haltesignal (Step) aus dem Nucl. praepositus hypoglossi kommt (s. 3.2). Im Anschluß sind relevante kortikale Areale, mesencephale und Kleinhirn(-nahe) Strukturen beschrieben.

3.3.1 Paramediane pontine Formatio reticularis

Die paramediane pontine Formatio reticularis (PPRF) ist essentiell für die Erzeugung von Sakkaden. Klinische Studien und Läsionsstudien haben gezeigt, daß nach ihrer Schädigung keine horizontalen Sakkaden mehr möglich sind, während die übrige Okulomotorik unbeeinträchtigt bleibt. Weitere Studien mit bilateraler Schädigung, Einzelzellableitungen und anatomische Projektionen in das rostrale Mesencephalon (s. 3.3.2) legen nahe, daß die PPRF auch an vertikalen Sakkaden beteiligt ist.

Tierexperimente haben drei Arten von Neuronen zu Tage gebracht:

- long-lead burst neurons, deren Aktivität sich 100 ms vor Beginn der Sakkade ändert
- short-lead burst neurons, die 8 - 12 ms vor Beginn der Sakkade feuern
- pause neurons, die während der Sakkade ihre sonst anhaltenden Entladungen unterbrechen (s. Abb. 3)

Verbindungen von der PPRF erreichen den ipsilateralen Abduzenskern, nicht jedoch den Anteil des kontralateralen Okulomotoriuskernes, der den M. rectus medialis ansteuert. Dieser wird aus dem Abduzenskern innerviert, um eine konjugierte Augenbewegung zu erreichen, wobei die Fasern im medialen Längsbündel verlaufen [7, S. 4f].

3.3.2 Rostraler Nucl. interstitialis des medialen Längsbündels

Der rostrale interstitielle Nucleus des medialen Längsbündels (rostral interstitial nucleus of the medial longitudinal fascicle, riMLF) wird als prämotorische Struktur für vertikale Sakkaden angesehen. Auch hier ist es wahrscheinlich, daß er für andere Augenbewegungen keine Rolle spielt, wie Läsionsstudien gezeigt haben.

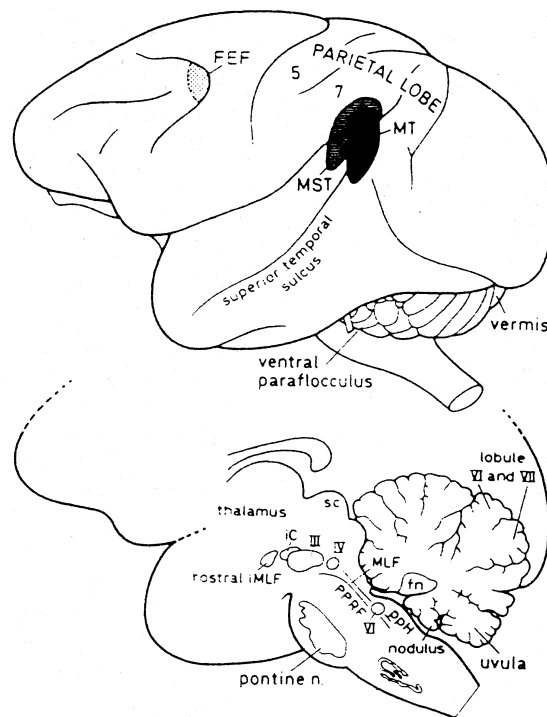


Abbildung 4: Für Augenbewegungen relevante anatomische Strukturen im Überblick am Affengehirn. Unten: Sagittalschnitt. Abkürzungen für frontales Augenfeld (FEF), mittlere Temporalregion (MT), medio-superiore Temporallereion (MST), Colliculus superior (sc), rostraler Nucl. interstitialis (riMLF) des medialen Längsbündels (MLF), paramediane pontine Formatio reticularis (PPRF), Nucl. praepositus hypoglossi (ppH, s. 3.2), Nucl. fastigii (fn), Lobuli VI und VII (sog. okulomotorischer Vermis). [7, S. 4]

3.3.3 Frontales Augenfeld und Parietallappen

Diese beiden kortikalen Strukturen scheinen für die Wahrnehmung und Auswahl des Ziels bei visuell motivierten Sakkaden eine Rolle zu spielen. So führt Stimulation der Area 8 beim wachen Affen, die dem frontalen Augenfeld (frontal eye field, FEF) entspricht, zu Sakkaden nach kontralateral [23]. Zu ähnlichen Ergebnissen führt Stimulation des posterioren Parietallappens (Area 7 nach Brodmann). Auch wurden hier Neurone gefunden, die vor Sakkaden aktiv sind. Allerdings ist dies auch dann zu beobachten, wenn die Aufmerksamkeit des Affen auf einen visuellen Stimulus gelenkt wird [6]. Den direkteren Bezug des FEF zu Augenbewegungen konnten auch Experimente zeigen, bei denen Stimulation trotz versuchter Fixation Sakkaden auslösten [14], was beim Parietallappen nicht möglich ist [25].

3.3.4 Kleinhirnwurm

Ein Großteil der Purkinje-Zellen im okulomotorischen Vermis (Vermis posterior, Lobuli VI und VII) zeigt Sakkaden-abhängige Aktivität, wobei auch hier Richtungsabhängigkeit besteht. Ipsiversiv steigt die Entladungsrate vor der Sakkade und fällt ab deren Mitte abrupt. Kontraversiv beginnt eine Steigerung um den Beginn der Bewegung und setzt sich nach Erreichen des Maximums in deren Mitte über deren Ende hinaus fort.

Läsionen des posterioren Vermis rufen eine beidseitige Hypometrie hervor, welche sich aber im Laufe von drei bis zwölf Monaten erholt. Die Variabilität des gain, die man auch hier beobachten kann, bleibt hoch. Die Maximalgeschwindigkeit ist ebenfalls erniedrigt.

Die erwähnten Befunde sprechen dafür, daß die Langzeitadaption von anderen Strukturen übernommen werden kann, die Gewährleistung eines konstanten gain scheint hingegen an den posterioren Vermis gebunden zu sein [24].

3.3.5 Nucleus fastigii

Der Nucl. fastigii wird von den eben beschriebenen Teilen des Vermis innerviert. Während diese cerebellären Eingänge einseitig sind, empfängt er bilaterale Afferenzen aus anderen Teilen des Hirnstamms, darunter die vestibulären Kerne, ein zwischen Okulomotorius- und Abduzenskernen gelegenes Gebiet der PPRF und die pontinen Kerne [19]. Letztere erhalten wiederum Afferenzen aus dem SC.

Wie in Abb. 3 zu sehen ist, projiziert der Nucl. fastigii kontralateral zu verschiedenen Neuronen des burst generators und unterstützt so eine Augenbewegung nach kontralateral. Da die Axone der inhibitorischen Neurone dort

wiederrum gekreuzt sind, wird eine Gegenbewegung des ipsilateralen Auges gehemmt.

Neurone im kaudalen Nucl. fastigii (caudal fastigial nucleus, CFN) zeigen bei ipsiversiven Sakkaden späte, bei kontraversiven frühe Aktivitätsmaxima. Daraus läßt sich schließen, daß die Aktivität zu Beginn der Sakkade die Augen nach kontralateral beschleunigt, während gegen Ende der Sakkade die andere Seite aktiviert wird und so die Bewegung beendet. Diese Anschauung wird durch Läsionsstudien unterstützt, bei denen man dann bei einseitiger Ausschaltung des Nucl. fastigii nach kontralateral hypometrische Sakkaden erwarten darf, nach ipsilateral ein Überschießen. Ferner werden die Sakkaden langsamer, variieren von Versuch zu Versuch in ihrer Größe und die main sequence wird unschärfer. [24]

Man kann bei Probanden eine Sakkadendysmetrie erzeugen, indem man wiederholt das Zielobjekt während der Ausführung der Sakkade systematisch verschiebt, um die Veränderungen bei Sakkadenadaptation zu studieren [18]. Dabei lassen sich Änderung der Feuerrate und des Timings der Neurone beobachten. Es gibt jedoch Hinweise dafür, daß der CFN nicht aktiv an der Anpassung beteiligt ist, sondern sie gewissermaßen nur weiterleitet. So zeigten Affen mit vorübergehend inaktiviertem CFN zunächst keine Anpassung ihrer Sakkadengröße, nach dessen Erholung, während der sie keine Gelegenheit hatten, ihre Sakkaden neu zu kalibrieren (Dunkelheit), war diese Anpassung wieder nachweisbar.[24]

Es sei noch angemerkt, daß die eingangs erwähnten Aktivitäten auch bei solchen Sakkaden auftreten, die nicht durch ein visuelles Zielobjekt ausgelöst werden.

Der CFN projiziert direkt in das prämotorische Netzwerk (s. 3.3 Anfang, PPRF), dessen Aktivität zuverlässig mit der Sakkadengröße und -richtung korreliert, ganz im Gegensatz zu der des CFN. Warum es trotz variabler Signale seitens des CFN zu gleichen Sakkaden kommen kann, ist derzeit unklar. Eine Erklärungsmöglichkeit hierfür ist, daß die Entladungen der einzelnen Neurone sich so ausgleichen, daß am Ende das gleiche Kommando resultiert. Eine andere wird mit dem Modell in Kapitel 3.5 vorgestellt.

3.3.6 Colliculus superior

In den mittleren Schichten des Colliculus superior (SC) haben Einzelzellableitungen und Stimulationsexperimente gezeigt, daß Aktivität weiter rostral mit kleinen, kaudal mit großen Sakkaden verbunden ist. Augenbewegungen nach rechts sind links repräsentiert und umgekehrt. Offenbar liegt hier eine räumliche Kodierung vor.

Die Neurone werden in drei Klassen unterteilt [22]:

- burst neurons zeigen eine hohe Entladungsrate am Beginn der Sakkade und zwar eng begrenzt um den Ort, der die entsprechende Richtung und Größe der Sakkade repräsentiert.
- buildup neurons feuern v. a. vor der Sakkade und zeigen nicht die enge örtliche Begrenzung des Aktivitätsmaximums, wie eben für die burst neurons beschrieben. Insgesamt wandert es doch im Verlauf der Bewegung nach rostral und könnte so in Zusammenschau mit den Stimulationsexperimenten (rostral → kleinere Sakkade) als Kodierung des verbleibenden Blickrichtungsfehlers verstanden werden.
- fixation neurons unterbrechen ihre Aktivität direkt vor der Sakkade und setzen sie danach fort.

Bei der guten Korrelation zwischen Elektrophysiologie und Verhalten darf man nicht vergessen, daß isolierte SC-Läsionen keine dauerhafte Unfähigkeit, Sakkaden auszuführen mit sich bringen, und auch während der akuten Phase trotz veränderter Geschwindigkeit und Bahn zum Blickziel keine allzu große Dysmetrie auftritt [1, 21].

Der SC erhält neben vestibulären und somatosensorischen Informationen über Kopf und Rumpfposition Eingänge aus dem FEF und lateralen intraparietalen Sulcus (LIP). Efferenzen erreichen sowohl die weiter oben beschriebenen prämotorischen Strukturen als auch die Augenmuskelkerne direkt. Auch cerebelläre Verbindungen - einschließlich der hier im besonderen interessierenden Lobuli VI und VII - sind beschrieben [11].

3.4 Double-Step-Paradigma

Will man den Einfluß von Bewegung eines neu zu verfolgenden Blickzieles auf die dazu nötige Sakkade testen, stellt sich die Frage, bis zu welchem Zeitpunkt vor der Ausführung Informationen über dessen Position(sänderung) überhaupt noch berücksichtigt werden. Um dies herauszufinden, bedienten sich Becker und Jürgens [5] eines Versuchsaufbaus, bei dem den Probanden targets präsentiert werden, die kurz nach ihrem Erscheinen die Position nochmals verändern ("double step"). In der Auswertung stellten sie die post-sakkadische Augenposition abhängig von der Latenz der Sakkade gegenüber der Anzeige der zweiten Zielposition dar (Abb. 5).

Hier sieht man, daß kurzfristige Änderungen, die später als 50 ms vor Sakkadenbeginn auftreten, die Endposition nicht beeinflussen; das Auge "landet" beim zuerst präsentierten Ziel. Dagegen wird die neue Zielposition erreicht,

wenn vor Sakkadenbeginn - paradigmengabhängig - 200 - 300 ms Zeit zur Verfügung stehen. Dazwischen erhält man eine lineare Übergangsfunktion, d. h. mit zunehmender Latenz liegt die Endposition näher am zuletzt dargebotenen Ziel.

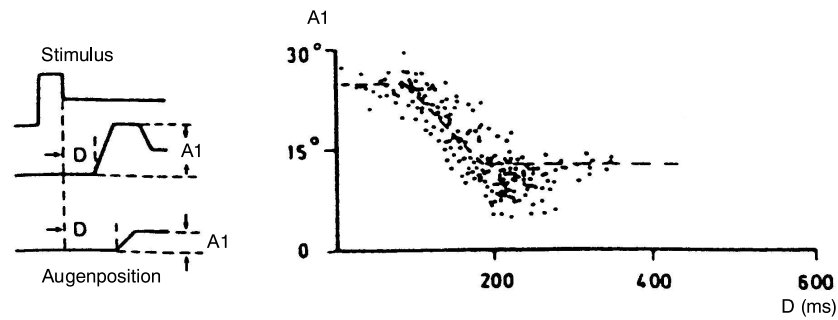


Abbildung 5: Einfluß von kurzfristigen Änderungen der Zielposition auf die Amplitude der ersten Sakkade (A1). In diesem Beispiel wurde der Stimulus nach einem ersten Sprung wieder etwas zurückversetzt (links). Je später danach (D) die Sakkade ausgeführt wird, desto näher kommt sie von der alten an die neue Zielposition, wie die Übergangsfunktionsfunktion (rechts) zeigt. Modifiziert aus [5]

3.5 Neuromimetisches Modell der Sakkadengenerierung

Die Arbeit vieler Forscher über Augenbewegungen in den vergangenen Jahrzehnten hat auch zahlreiche Modelle über deren neuronale Kontrolle hervorgebracht. 1975 veröffentlichte Robinson ein Modell, dessen zentrale Idee darin besteht, daß bei der Steuerung von Sakkaden die gewünschte mit der geschätzten aktuellen Augenposition verglichen werden, und der daraus resultierende Fehler direkt rückgekoppelt wird. Nachdem darauf folgende Modelle sich weitgehend auf den Hirnstamm beschränkten, bezog die nächste Generation den Colliculus superior (SC) mit ein, um der mittlerweile großen Zahl von Daten Rechnung zu tragen, die über diese Mittelhirnstruktur verfügbar sind. "Colliculozentrische" Modelle können allerdings nicht erklären, warum SC-Läsionen keine dauerhafte Unfähigkeit, Sakkaden auszuführen mit sich bringen und auch während der akuten Phase trotz veränderter Geschwindigkeit und Bahn zum Blickziel keine allzu große Dysmetrie auftritt [1, 21]. Dem Kleinhirn - soweit überhaupt berücksichtigt - wurde zugeschrieben, über einen langzeitadaptierbaren Mechanismus Nichtlinearitäten des Augenbewegungsapparates auszugleichen.

Die Bemühungen, die Erzeugung von Sakkaden funktionell, abhängig von bestimmten Eingangsinformationen, andererseits im Einklang mit vorhandenen anatomischen und physiologischen Daten zu beschreiben, haben zu einem Modell wie dem von Quaia, Lefèvre, Optican [17, 22] geführt, das in Abb. 6 skizziert ist. Es umfaßt Strukturen von Kortex, Mesencephalon und Kleinhirn: Das frontal eye field (FEF) und der laterale intraparietale Sulcus (LIP) stellen Colliculus superior (SC) und Kleinhirn (CB) Information darüber bereit, welches Objekt auf die Fovea gebracht werden soll. Deren Ausgänge projizieren wiederum in den Hirnstamm zu prämotorischen medium lead burst neurons (MLBN), denen die Augenmuskelnervenkerne und der Bewegungsapparat nachgeschaltet sind.¹

Der SC erhält vier Eingänge:

- "saccadic command" aus FEF, in retinalen Koordinaten. Hierbei feuert jede Faser für einen bestimmten Sakkaden-Vektor
- "fixation command" inhibiert rostral gelegene Fixationsneurone, die sonst zwischen den Sakkaden sog. omnipause neurons im Hirnstamm aktivieren und damit Augenbewegung verhindern

colliculärer
Pfad

¹Die nun folgenden Aussagen beziehen sich auf das Modell, ohne daß dies jedesmal explizit erwähnt wird. Verbindungen zur Physiologie sind der Originalarbeit[22] zu entnehmen.

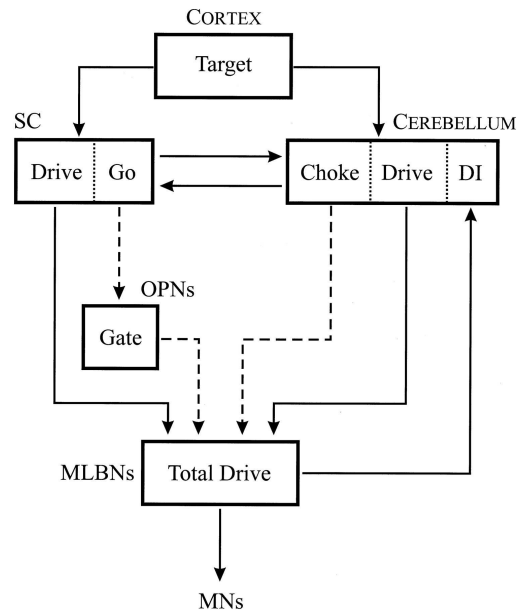


Abbildung 6: Übersicht des Modells, inhibitorische Verbindungen gestrichelt dargestellt. Es existieren 2 Pfade, von denen der eine durch den SC, der andere durch das Kleinhirn führt. Der SC bestimmt den Anfangszeitpunkt der Sakkade und deren Richtung durch Hemmung der Fixationsneurone (via OPN, "Go") und Erregung der bulbären MLBN ("Drive"). Das Kleinhirn steuert ein zusätzliches "Drive"-Signal bei, überwacht den Fortgang der Sakkade und stoppt sie ("Choke"-Signal), sobald das Ziel erreicht ist. [22, S. 1003]

- "feedback inhibition", ebenfalls ein inhibitorischer Eingang, der mit dem Fortschreiten des Auges wächst ²
- "saccadic plan" aus LIP erscheint bereits 80 ms vor Sakkadenbeginn und zeigt ein potentielles Sakkadenziel an

Mit diesem Aufbau bestimmt der SC den Beginn der Sakkade durch Unterbrechen der tonischen Inhibition der MLBNs ("fixation command") und erzeugt ein Signal, daß die Augen in Richtung auf das Ziel bewegt ("drive" aus "saccadic command und plan").

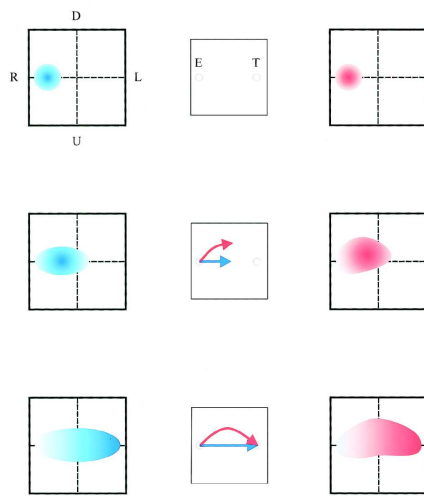
Auch der cerebelläre Pfad gibt ein Antriebssignal ("drive") aus, das allerdings zu Beginn der Sakkade nur geringen Einfluß hat.

cerebellärer Pfad

²keine direkte experimentelle Evidenz, wurde aus Kompatibilitätsgründen mit colliculären Ableitungen eingeführt

Die Informationen über die beabsichtigte Augenbewegung aus dem SC erreichen (via Nucl. reticularis tegmenti pontis) den Kleinhirnwurm und die okulomotorische Region im kaudalen Nucl. fastigii (fastigial oculomotor region, FOR). Außerdem ist die Geschwindigkeit der Bulbi durch Afferenzen von den MLBNs zum Vermis rückgekoppelt. Die FOR wird dabei über einen breiten Bereich erregt, Inhibition aus dem Vermis sorgt allerdings dafür, daß die Neurone nur an einer, der Augenbewegung angemessenen Stelle (s. folgenden Absatz) feuern. Im weiteren Verlauf wandert die Inhibition durch den Vermis und gestattet so der Aktivität im FOR sich bis zu ihrem Endpunkt fortzubewegen. Dann wird die Sakkade gestoppt durch Generierung eines "choke signals".

Die FOR ist als Leitkarte - "pilot map" - organisiert (Abb. 7): Aktivität weiter kontralateral bewirkt Augenbewegung nach ipsilateral, Aktivität weiter oben bewirkt Augenbewegung nach unten. Auf diese Weise ist eine Positionskorrektur implementiert. Ist die Bahn des Auges beispielsweise zu hoch, zieht das rückgekoppelte Signal den Ort der Aktivität auf der Karte nach oben, was eine kompensatorische Abweichung der Augen nach unten bewirkt. Schließlich bleibt zu klären, wie das CB den richtigen Zeitpunkt für die Ausgabe des bereits erwähnten "choke"-Signals bestimmt. An Eingangssignalen stehen das Geschwindigkeitssignal der Bulbi aus den MLBN im Hirnstamm, und die zu erreichende Zielaugenposition als Efferenzkopie aus dem SC zur Verfügung. Dies versetzt das CB in die Lage eines Integrators, der Geschwindigkeits- und Positionsdaten ineinander überführt, um sie vergleichen zu können. Außer den beiden genannten Eingängen, stehen vermutlich noch andere Informationen (nicht modelliert) wie aktuelle Augenposition oder Geschwindigkeit des visuellen Zielpunktes zur Verfügung. Letzteres ist für das im Rahmen dieser Arbeit verwendete Paradigma von besonderem Interesse, wenn dadurch die cerebelläre Antwort und damit die Sakkaden verändert werden (Bsp. s. Abb. 8).



Der Anschaulichkeit halber wurden die beiden Nucl. fastigii zusammen als eine Leitkarte dargestellt. Die beiden Pfeile stellen zwei mögliche Bahnen dar, auf denen sich die Augen zur gleichen Zielposition bewegen können. Für den direkten Weg (unterer Pfeil) ist das korrespondierende Aktivitätsmuster links, für den gekrümmten (oberer Pfeil) rechts angegeben. Wie im Text beispielhaft ausgeführt, werden die im zweiten Fall abweichenden Augen durch Aktivierung anderer Neurone schließlich zum selben Ziel gelenkt.

Abbildung 7: Organisation der FOR [22, S. 1009]

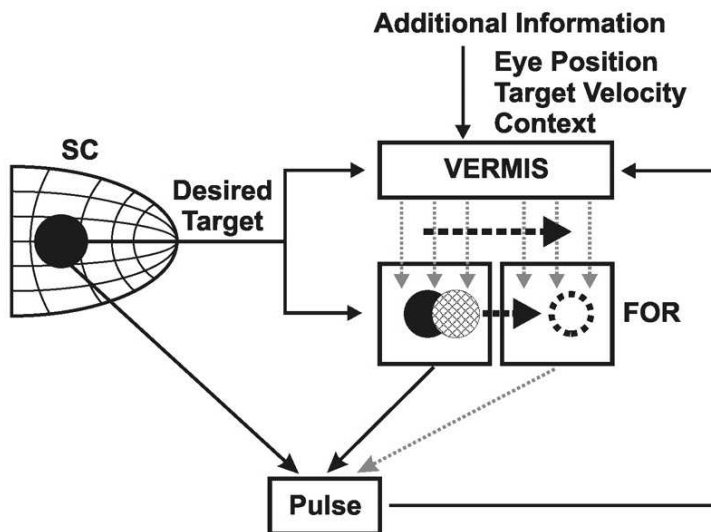


Abbildung 8: Interaktion von FOR und Vermis. Aktivität in der FOR kann nur dort auftreten, wo der Vermis es zulässt. Die Bewegung dieser Welle von Disinhibition ist durch den gestrichelten Pfeil angedeutet und führt zur Wanderung der FOR-Aktivität gemäß dem durchgezogenen Pfeil, um an dem durch einen gestrichelten Kreis gekennzeichneten Ort zu enden. Einfluß von Zusatzinformationen: Muß die Sakkade kleiner ausfallen um ihr Ziel zu erreichen, z. B. weil sich dieses entgegen der Sakkadenrichtung bewegt, wird der Ausgangspunkt der Aktivierung entsprechend verschoben (vom gefüllten zum schraffierten Kreis). [20]

4 Fragestellung

Ziel der Arbeit ist festzustellen, ob und inwiefern sich Sakkaden auf bewegte und stationäre Ziele unterscheiden. Dazu wurden im Tierexperiment Augenbewegungen aufgezeichnet, unter der Vorgabe, auf einen visuellen Zielpunkt zu schauen, der nach einem anfänglichen Sprung an seiner Stelle verharrte, oder sich mit konstanter Geschwindigkeit fortbewegte. Weiterhin soll überprüft werden, inwiefern die Ergebnisse mit der Aufgabenteilung übereinstimmen, wie sie von den bereits vorgestellten Modellen der Sakkadengenerierung im Hinblick auf die Funktion des Kleinhirns und des Colliculus superior postuliert werden.

5 Methoden

Anmerkung zur Nomenklatur Versuchsdurchläufe, bei denen sich der visuelle Zielpunkt in Richtung des initialen Sprungs bewegt, werden im Folgenden als Vorwärtsziele bezeichnet. Die dabei hervorgerufenen Sakkaden heißen Vorwärtssakkaden.

Versuchsdurchläufe, bei denen sich der visuelle Zielpunkt nach dem initialen Sprung in die Gegenrichtung bewegt, werden im Folgenden als Rückwärtsziele bezeichnet. Die dabei hervorgerufenen Sakkaden heißen Rückwärtssakkaden. Siehe hierzu Abb. 9B.

5.1 Experimentalbedingungen

Die Experimente wurden an zwei wachen Rhesusaffen (*Macaca mulatta*) durchgeführt.

Die Augenbewegungen wurden mittels search-coil Methode in einem $40 \times 40 \times 40$ cm messenden Drei-Felder-System (Remmel Labs, USA) aufgezeichnet, zu Details der Kalibration s. [3]. Unter Allgemeinnarkose und aseptischen Bedingungen wurde eine selbsthergestellte dual search-coil auf den Teil der Sklera genäht, an dem die äußeren Augenmuskeln ansetzen. Anschließend wurden die Affen an die experimentelle Situation gewöhnt, in der sie im Dunkeln aufrecht in einem Primatenstuhl sitzen, den Kopf immobilisiert, während der Körper frei beweglich ist.

Jeder der Affen wurde trainiert und für die Fixation eines visuellen Zielpunktes mit einem Durchmesser von 0.4 Grad (sichtbarer Raumwinkel) auf einem 76 cm entfernten Video-Bildschirm belohnt. Jeder Durchgang beginnt mit der Anzeige eines Fixationsziels. Ausgehend von dieser Ruhelage werden in unvorhersehbarer Reihenfolge Ziele dargeboten, auf die die Affen ihren Blick richten sollen ("targets"). Letztere befinden sich in diskreten Abständen ("step": 4.8 7.0 oder 9.2 Grad für den Affen A), sind stationär oder bewegen sich von 4.8 bzw. 9.2 Grad ausgehend mit konstanter Geschwindigkeit ("ramp") in bzw. gegen Richtung der Sakkade. Die steps sind so gewählt, daß sich die bewegten targets nach einer mittleren Latenzzeit des Tieres von ca. 0,2 s am gleichen Ort (7 Grad) befinden (Abb. 9). Die Bewegung hält nach 1/2 s an, eine Sekunde später verschwindet das target und nach einer weiteren Sekunde startet der nächste Versuchsdurchgang. Um die Vorhersagbarkeit weiter zu reduzieren, variierten die steps auch hinsichtlich ihres Vorzeichens. Bei den kürzeren Latenzen des Affen B wurden die "step"-Amplituden angepaßt (5.3, 7.0 oder 8.7 Grad), um die targets ebenfalls zum Zeitpunkt der Sakkadenausführung im Schnitt am selben Punkt erscheinen zu lassen. Die Geschwindigkeit betrug weiterhin 10 Grad/s.

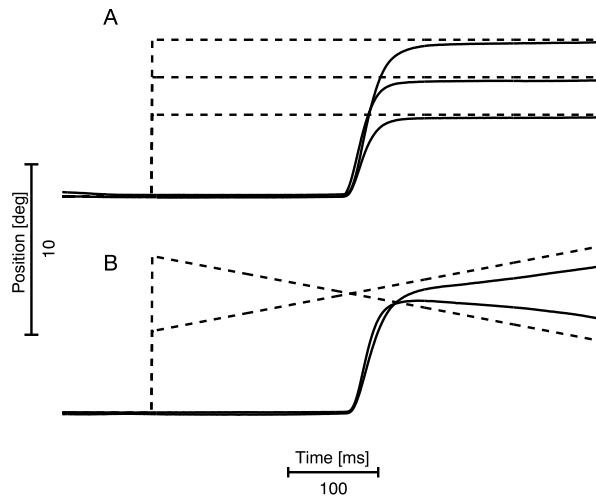


Abbildung 9: Position von Auge (durchgezogene Linie) und visuellem Stimulus (gestrichelt) für stationäre (A) und bewegte Ziele (B). Die dargestellte Augenposition ist nach Elimination des Vorzeichens (rechts/links) aus den 1953 Sakkaden des ersten Affen gemittelt. Die Amplituden der Vorwärts- und Rückwärts- (B), sowie der mittelgroßen (nach 7 Grad) stationären Sakkaden (A) ähneln sich.

Zur weiteren Verringerung der Vorhersehbarkeit wurden bei Affe B noch stationäre Ziele mit "step"-Amplituden von 3 bzw. 12 Grad und Ziele mit 9.2 oder 5.8 Grad, die sich um 10 Grad/s vor- oder rückwärts bewegen, eingestreut. So soll verhindert werden, daß das Tier nach kleinen "steps" Vorwärts- und nach großen Rückwärtsbewegung erwartet. Diese Erweiterung des Paradigmas ist in Abb. 10 dargestellt, wird aber in der Auswertung und den Tabellen am Ende der Arbeit nicht berücksichtigt.

5.2 Datenaufzeichnung und -analyse

Die Anzeige des Stimulus und Aufzeichnung der Daten wurde durch einen Personal Computer mit dem REX-Softwarepaket (realtime experimentation software, [12]) vorgenommen. Augen- und target-Position wurden mit einer Abtastrate von 1 kHz digitalisiert und auf Festplatte gespeichert. Um daraus die Sakkaden zu parametrisieren, wurden die kalibrierten Augenpositionen markiert. Kriterium dafür war die Bulbusgeschwindigkeit, die nach Tiefpaßfilterung mit einem Gaußfilter mit 33 Hz Grenzfrequenz durch einen Zwei-Punkt-Differenzierer ermittelt wurde. Als Sakkade haben wir Augenbewegungen mit einer Maximalgeschwindigkeit von mehr als 100 Grad/s, einer

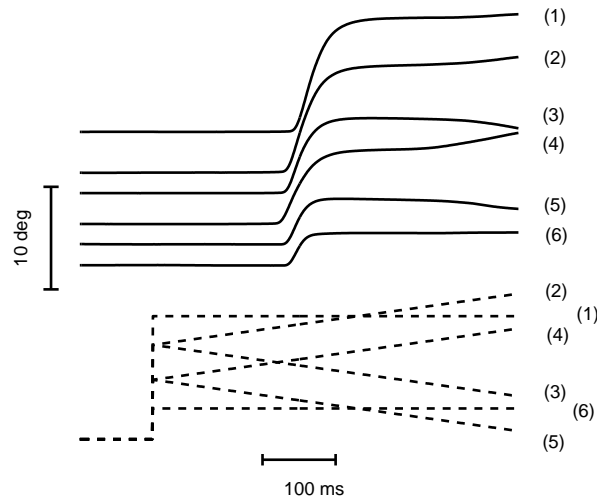


Abbildung 10: Erweitertes Paradigma für Affe B. Der Leuchtpunkt (gestrichelte Linie) kann sich sowohl von 9,2 als auch 5,8 Grad aus mit 10 Grad/s in beide Richtungen bewegen. Stationäre Ziele bei 3 bzw. 12 Grad. Darüber die gemittelte Augenposition (durchgezogene Linie) als Reaktion auf den jeweiligen Stimulus (1) - (6). Stimuli (3) und (4) rufen etwa gleich große Sakkaden hervor.

Dauer von kürzer 100 ms und einer Amplitude von mehr als 2 Grad gewertet, die innerhalb eines Intervalls von 50 bis 300 ms nach dem Sprung des target auftraten. Beginn und Ende waren mit Über- bzw. Unterschreiten von 10 % der Maximalgeschwindigkeit festgelegt.

Bedingt durch das Paradigma werden bei den Versuchsdurchläufen, bei denen sich das Ziel nach dem Sprung bewegt, langsame Augenbewegungen (smooth pursuit) hervorgerufen. Eine Überlagerung der Sakkade durch den Beginn des smooth pursuit ist zu berücksichtigen, zumal in einer kürzlich von Brouwer et al. veröffentlichten Studie [8] berichtet wurde, daß bei catchup-Sakkaden beide Komponenten addiert werden. Um einer dadurch bedingten Verfälschung zu begegnen, haben wir die statistische Auswertung der Sakkadendaten einmal ohne und einmal mit Abzug der smooth pursuit Komponente vorgenommen, welche wie folgt, für jeden Versuchsdurchlauf separat abgeschätzt wurde (s. a. Abb 11):

Die Sakkade wird aus den Geschwindigkeitsdaten entfernt. An ihre Stelle tritt eine lineare Interpolation bis zum Beginn des verbleibenden postsakkadischen Bereichs, um auf die so erhaltene Spur nun ein Tiefpaßfilter (symmetrischer Gauß-Tiefpaß mit 5 Hz Grenzfrequenz) anwenden zu können. Aus dieser Prozedur erhält man die postsakkadische Geschwindigkeit der Folgebewegung.

Die gesamte Beschleunigungsphase bis einschließlich dieses Bereiches wird durch eine umgekehrte Exponentialfunktion angenähert: Mittels der Methode der kleinsten Abstandsquadrate (LMS-fit) wird die Funktion ermittelt, die, ausgehend vom Mittelwert der Augengeschwindigkeit im Bereich 50 - 0 ms vor Sakkadenanfang \overline{M}_0 , den Geschwindigkeitsverlauf 200 ms postsakkadisch am besten anpaßt:

$$\hat{P}V = \overline{M}_0 + A \cdot (1 - e^{-(t-t_0)/\tau})$$

mit t_0 Beginn der Sakkade

A Differenz der mittleren Geschwindigkeiten 50 ms vor Sakkadenbeginn und 200 - 300 ms danach, Endwert für LMS-fit

τ Zeikonstante (aus LMS-fit)

Schließlich wird $\hat{P}V$ von der Originalgeschwindigkeit abgezogen und man erhält so das von der smooth pursuit Komponente bereinigte Geschwindigkeitsprofil, ein weiterer Integrationsschritt über die Zeit führt zu den entsprechenden Positionsdaten.

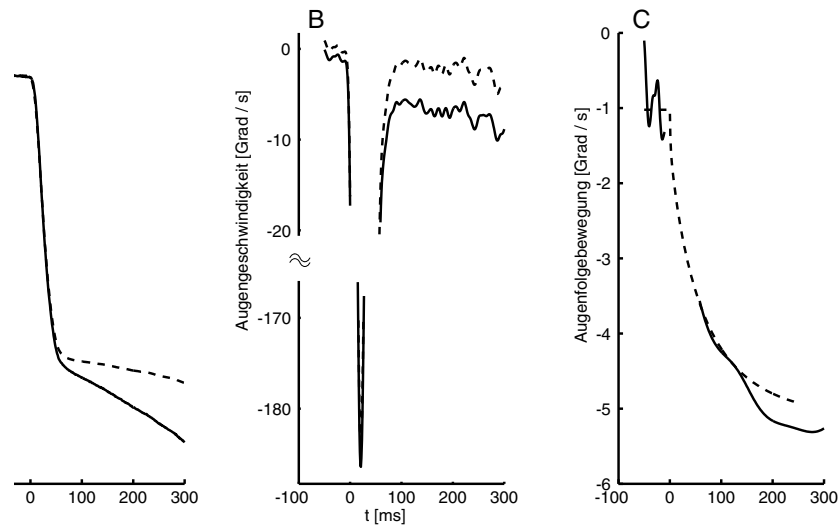


Abbildung 11: Zerlegung der Augenposition und -bewegung in Sakkaden-Komponente und langsame Folgebewegung. Aus der Differenzierung der Augenposition (A, durchgezogene Linie) ergibt sich die Geschwindigkeit (B, durchgezogene Linie). Die Sakkade wird entfernt und das Ergebnis nach linearer Interpolation der dadurch entstandenen Datenlücke (nicht dargestellt) 5-Hz-Tiefpaß-gefiltert; man erhält die postsakkadische Geschwindigkeit der Folgebewegung (C, durchgezogene Linie rechts). Der Geschwindigkeitsverlauf der Folgebewegung während und nach der Sakkade wird durch eine Exponentialfunktion angenähert (C, gestrichelt), welche dann vom Geschwindigkeits-signal (B, durchgezogene Linie) abgezogen wird. Das Ergebnis (B, gestrichelt) ist die sakkadische Komponente der Augengeschwindigkeit, die durch Integration wieder in ein Positionssignal (A, gestrichelt) zurückgewandelt wird.

6 Ergebnisse

Die Ergebnisse basieren auf der Analyse von insgesamt 1953 (Affe A) bzw. 1843 (Affe B) Sakkaden, die in neun bzw. acht Sitzungen gewonnen wurden. Grundsätzlich stimmen die Ergebnisse der beiden Tiere überein, so daß im Text nicht immer explizit auf beide verwiesen wird (s. Tabellen im Anhang). Für jede Art des im Rahmen des Paradigmas dargebotenen Stimulus wurden mindestens 346 Sakkaden untersucht. Versuche, bei denen die absolute Differenz aus Sakkadenamplitude und retinalem Fehler (s.u.) mehr als 3 Grad betrug, wurden nicht gewertet. Wie man aus Abb. 9 ersieht, befand sich das Auge prä-sakkadisch praktisch in Ruhe; die Geschwindigkeit vor Vorwärts- bzw. Rückwärtssakkaden überschritt 2 bzw. 1 Grad/s nicht. Sakkaden zu den mit 10 Grad/s bewegten Zielen folgte eine langsame Augenbewegung mit 5 - 7 Grad/s, gemessen 300 ms nach Sakkadenende. Wie in Kap. 5.2 beschrieben, wurde für alle Analysen die pursuit-Komponente aus den Daten entfernt, was bei Vorwärtssakkaden zu einer Reduktion der Geschwindigkeit von 2,6 Grad/s führte, bei Rückwärtssakkaden zu einer Erhöhung um 0,9 Grad/s. Ein Verzicht auf diese Korrektur änderte an den folgenden Ergebnissen nichts hinsichtlich Signifikanz oder Vorzeichen.

Wie aus Tabelle 1 hervorgeht, stimmen die mittleren Amplituden der Sakkaden zu bewegten Zielen annähernd überein (vorwärts 6,53 Grad, rückwärts 6,55 Grad), wie durch das Paradigma erwünscht. Dennoch würde eine ungleiche Verteilung der Amplituden in diesen beiden Gruppen trotz identischem Mittelwert den Vergleich verzerren. Dies wird vermieden, indem man eine Zufallsauswahl aus beiden Gruppen nach den folgenden Kriterien trifft: 1. Die Histogramme, in denen die Häufigkeit der Amplituden dargestellt sind, sollen die gleichen Proportionen besitzen. 2. Die Zahl der ausgewählten Sakkaden soll in beiden Gruppen möglichst hoch sein. Auf dieser Auswahl (Abb. 12) basieren die folgenden Ergebnisse hinsichtlich Maximalgeschwindigkeit und Dauer.

6.1 Maximalgeschwindigkeit

Die Darstellung von Maximalgeschwindigkeit und Amplitude (Abb. 13) zeigt, daß die Sakkaden zu stationären Zielen, wie zu erwarten, innerhalb derselben main sequence liegen. Bei einem Vergleich der Sakkaden zu bewegten Zielen untereinander sind solche zu Rückwärtszielen signifikant (t-Test, $p < 0,001$) schneller als zu Vorwärtszielen (s. a. Tab. 1).

$$\overline{vmax}_{vorwärts} = 207,4 \text{ Grad/s} \quad \overline{vmax}_{rückwärts} = 244,3 \text{ Grad/s}$$

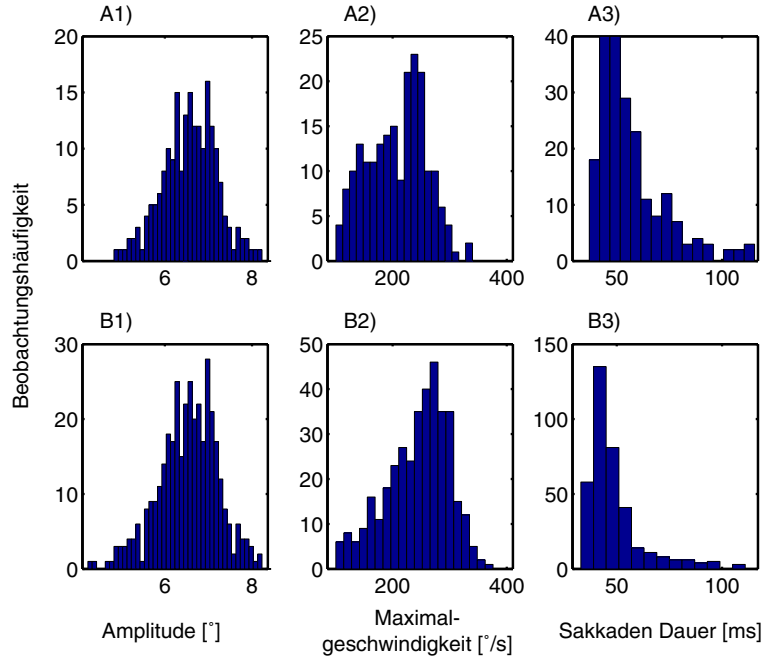


Abbildung 12: Histogramme von Amplitude, Maximalgeschwindigkeit und Dauer der Sakkaden zu vorwärts (A1, 2, 3) und rückwärts (B1, 2, 3) bewegten Zielen. Die gezeigten Vor- und Rückwärtssakkaden wurden dahingehend ausgewählt, daß die relative Häufigkeitsverteilung ihrer Amplituden übereinstimmt (A1). Rückwärtssakkaden haben eine höhere Maximalgeschwindigkeit und kürzere Dauer als Vorwärtssakkaden.

Die mittlere Maximalgeschwindigkeit der Sakkaden vergleichbarer Amplitude zu stationären Zielen lag mit 226,9 dazwischen (bei knapp 7 Grad in Abb. 13 für Affe A. Affe B s. Tab. 2).

6.2 Dauer

Das benutzte Paradigma ist so angelegt, daß alle Sakkaden zu bewegten Zielen im Mittel den gleichen Winkel überwinden müssen. Entsprechend dauern die langsameren Sakkaden zu Vorwärtszielen länger, auch hier ist der Unterschied signifikant (t-Test, $p < 0,001$. S. a. Tab. 1 und 2).

$$\bar{T}_{\text{vorwärts}} = 58,2 \text{ ms} \quad \bar{T}_{\text{rückwärts}} = 50,3 \text{ ms}$$

Nach der Theorie der main sequence müßten kürzer dauernde Sakkaden eine kleinere Amplitude (und kleinere Maximalgeschwindigkeit) aufweisen als länger dauernde. Dies ist hier nicht der Fall, so daß angenommen werden

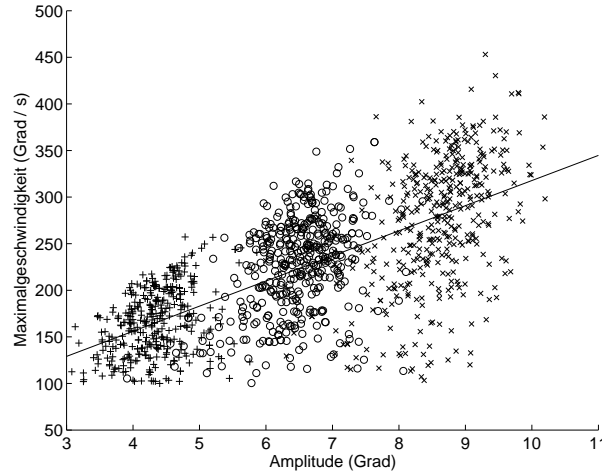


Abbildung 13: Main sequence der Sakkaden zu stationären Zielen bei 4,8 (+), 7,0 (o) und 9,2 Grad (x). Die dazugehörige Regressionsgerade ist durch die Gleichung $PV_{stat} = 27,0 \times Amp + 47,9$ beschrieben.

muß, daß Vorwärts- und Rückwärtssakkaden auf unterschiedlichen main sequences liegen. Die mittlere Dauer der Sakkaden zu stationären Zielen lag mit 52,5 ms wiederum zwischen den oben angegebenen Werten.

6.3 Latenz

Die Latenz ist definiert als Zeitraum zwischen dem Sprung des Zielpunktes und dem Beginn der Sakkade. Sie lag in allen Gruppen zwischen 150 und 300 ms (Abb. 14). Bei den bewegten Zielen ergibt sich eine Korrelation mit der Amplitude. Bei Vorwärtszielen wird nach längeren Latenzen eine größere Sakkade beobachtet, bei Rückwärtszielen ist es umgekehrt. Dies macht Sinn, da sich das target mit der Zeit weiterbewegt, würde man für eine genaue Kompensation pro 100 ms Latenz eine Anpassung der Amplitude um ein Grad erwarten, anders ausgedrückt eine Steigung von ± 10 Grad/s, entsprechend der target-Geschwindigkeit. Wie man in Abb. 14 sieht, liegt der Betrag dieser Steigung bei Vorwärtszielen mit 15 Grad/s über, bei Rückwärtszielen bei 10 Grad/s. Auf die Frage, wie das System diese Kompensation vornimmt, soll nach Auswertung des retinalen Fehlers in Kap. 6.4 eingegangen werden. Bei den stationären Zielen besteht kein signifikanter Unterschied zwischen den Latenzen von Sakkaden kleiner und großer Amplitude, wenngleich sich die Mittelwerte leicht unterscheiden (s. t_{lat} in Tab. 3 und 4). Umgekehrt bleibt also - zumindest bei den unbewegten Stimuli - die Latenz von der Amplitude weitgehend unbeeinflusst.

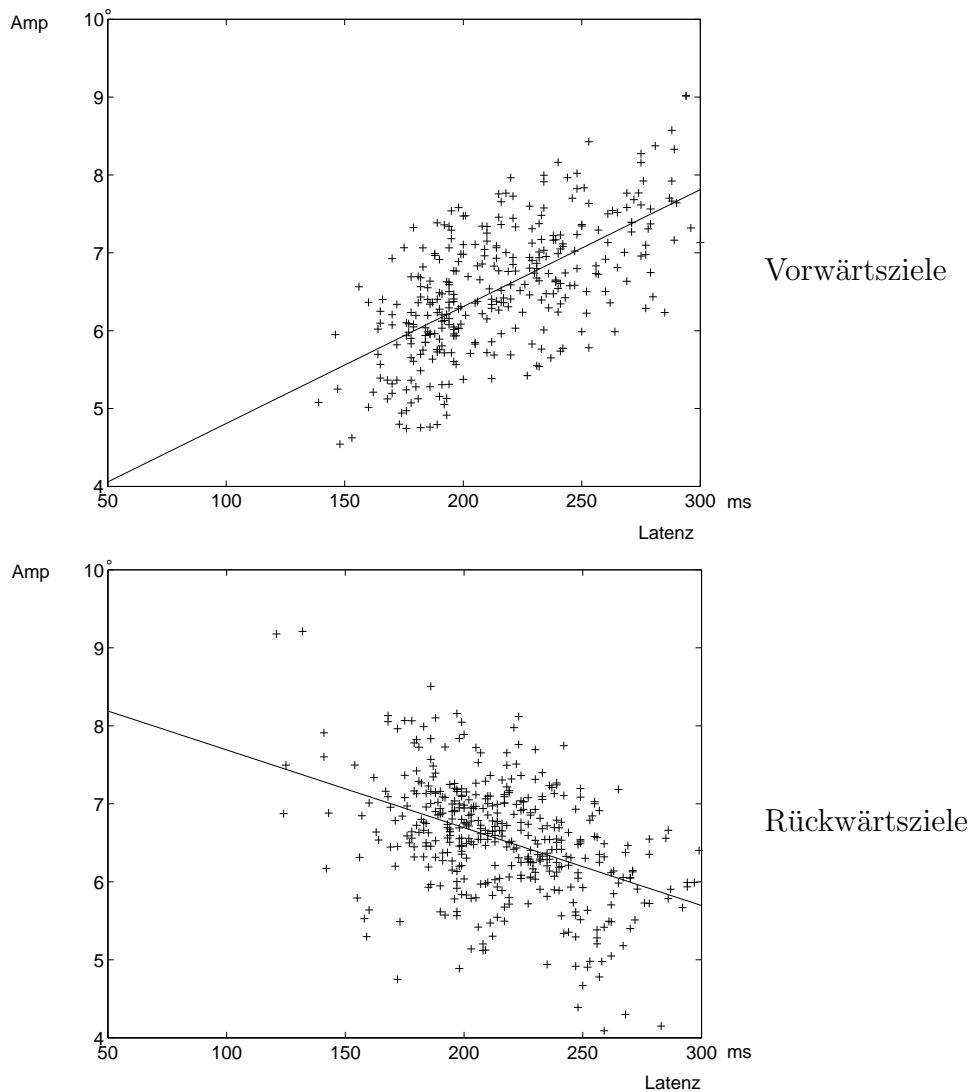


Abbildung 14: Amplitude dargestellt in Abhängigkeit von der Latenz. Mit zunehmender Latenz werden die Sakkaden bei Vorwärtszielen größer (15 Grad pro s Latenz, $r = 0,55$, $p < 0,001$), bei Rückwärtszielen kleiner (10 Grad pro s Latenz, $r = 0,44$, $p < 0,001$) werden. Bei Sakkaden zu stationären Zielen ergibt sich keine Abhängigkeit der beiden Größen (nicht dargestellt).

6.4 Der retinale Fehler

Möchte man Aussagen über die Informationsverarbeitung des Sakkaden generierenden Systems machen, ist es zunächst sinnvoll, sich die zur Verfügung stehenden Eingangsgrößen zu überlegen und zu prüfen, inwieweit diese vom System genutzt werden. Dies soll durch Vergleich mit dem Systemausgangssignal geschehen, also der erzeugten Sakkade und ihren Parametern.

Eine einfache, hypothetische Vorstellung ist, daß nur der retinale Fehler als Eingangsgröße berücksichtigt wird. Er sei definiert als der Abstand (in Grad) des Blickzieles von der Ruhelage der Bulbi vor der Sakkade. Abb. 15 zeigt die Maximalgeschwindigkeit PV in Abhängigkeit vom retinalen Fehler (anstelle der Amplitude, wie bei der main sequence üblich) für alle ausgewerteten Sakkaden zu stationären Zielen. Hier spielt die Unkenntnis des Zeitpunkts oder Zeitraumes, in dem der retinale Fehler vom System ermittelt wird, keine Rolle.

$$retErr_{stat} = A_{step} - fixErr \quad (1)$$

mit $retErr_{stat}$ retinaler Fehler
 A_{step} Amplitude, mit der das Ziel springt
 $fixErr$ Fixationsfehler, gibt an, wie weit die Blickrichtung vor dem Sprung des Blickzieles von der Nullage entfernt ist

Für bewegte Ziele ergibt sich eine Zeitabhängigkeit, so daß noch zwei weitere Parameter mit eingehen.

$$retErr_{mov}(\Delta t) = A_{step} - fixErr + (t_{lat} - \Delta t) v_{target} \quad (2)$$

mit t_{lat} Latenz
 Δt Zeitintervall zwischen Ermittlung des retinalen Fehlers - im Folgenden auch "Samplingzeitpunkt" - und Beginn der Sakkade
 v_{target} Geschwindigkeit des Blickziels (± 10 Grad/s)
 $\Delta t = 0$ am Beginn der Sakkade

Ermittelt man über die angegebene Gleichung der Regressionsgeraden für stationäre Ziele die Maximalgeschwindigkeit für Sakkaden zu vorwärts bzw. rückwärts bewegten Zielen und setzt den retinalen Fehler zu deren Beginn ein, erhält man im Mittel einen Wert von 222 bzw. 225 Grad/s. Die Mittelwerte der tatsächlich gemessenen Maximalgeschwindigkeiten liegen dagegen mit $\overline{vmax}_{vor} = 204$ Grad/s bzw. $\overline{vmax}_{rück} = 244$ Grad/s um jeweils 19 Grad/s signifikant davon entfernt. Vorwärtssakkaden sind also langsamer, Rückwärtssakkaden schneller, als der retinale Fehler es aufgrund des Dia-

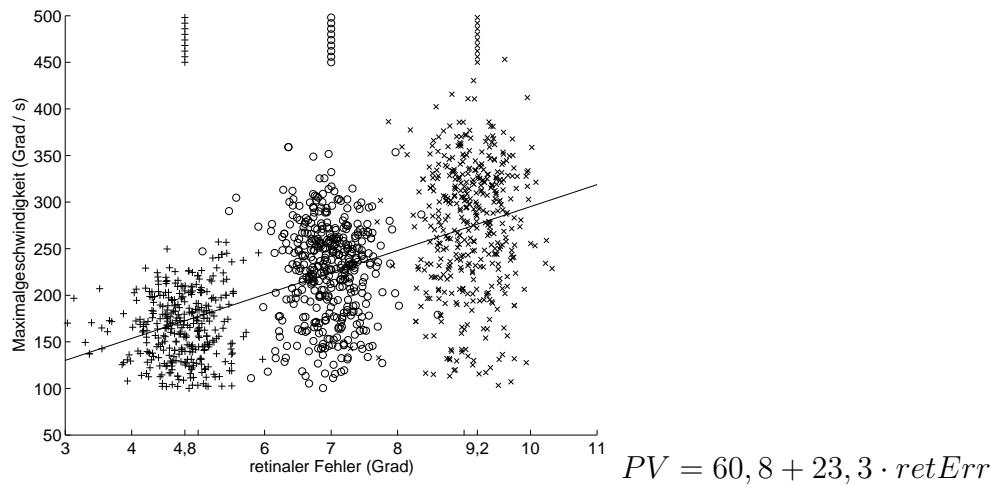


Abbildung 15: Maximalgeschwindigkeit (PV) von Sakkaden zu stationären Zielen, deren retinaler Fehler (retErr) zeitunabhängig ist. Über den angegebenen Zusammenhang kann die zu erwartende PV für einen gegebenen retErr ermittelt werden und umgekehrt. Korrelationskoeffizient $r = 0,61$ ($p < 0,001$), Anteil erklärter Varianz $r^2 = 0,37$. Theoretisch würde man in dieser Darstellung auf der Abszisse nur die drei im Experiment vorgegebenen Amplituden von 4,8 (+), 7,0 (o) oder 9,2 (x) erwarten (senkrechte Linien). Die Streuung kommt dadurch zustande, daß die Anfangsposition, die die Augen des Affen vor dem Sprung des optischen Stimulus innehatten, nicht immer genau mit der vorgegebenen Nullage übereinstimmt, was in der Berechnung des retinalen Fehlers auch berücksichtigt wird.

gramms in Abb. 15 erwarten läßt.

Welcher retinale Fehler zu den gemessenen Maximalgeschwindigkeiten passen würde, läßt sich mit der gleichen Methode durch einfaches Umformen der Regressionsgleichung berechnen.

$$retErr = \frac{PV - 60,8}{23,3} \quad [Grad]$$

		vorwärts	rückwärts	
ergibt	retErr zu Beginn der Sakkade	6,92	7,04	[Grad]
	retErr erwartet aufgrund PV	6,12	7,85	
	Δ	0,80	-0,82	

Den errechneten Unterschied von 0,8 Grad könnte man nun dadurch erklären, daß der retinale Fehler bereits $\Delta t = 80$ ms vor Ausführung der Sakkade ermittelt wird, eine Zeit, die für neuronale Informationsverarbeitung benötigt wird. Bei einer target-Geschwindigkeit von 10 Grad/s hätte sich retErr in die-

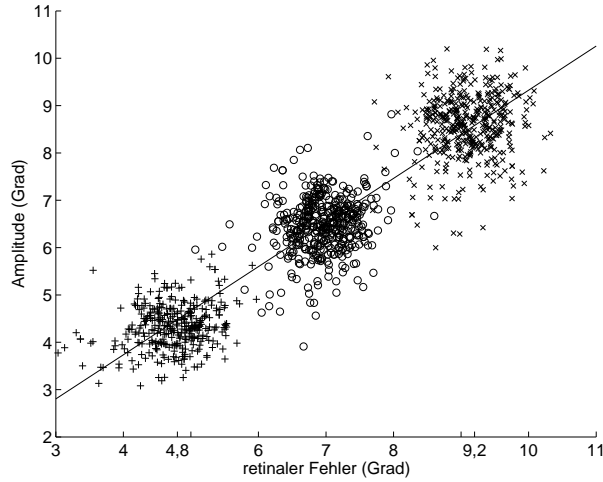


Abbildung 16: Amplitude in Abhängigkeit vom retinalen Fehler für stationäre Sakkaden. Anhand der Parameter der Regressionsgeraden sieht man, daß hier die beiden Größen im Mittel fast identisch sind, was für die Treffsicherheit ohne großen systematischen Fehler spricht: $A_{Sakk} = 0,01 + 0,93 \text{ retErr}$ ($r = 0,93$, $p < 0,001$, $r^2 = 0,86$). Wahl der Symbole wie in der vorhergehenden Abbildung.

ser Zeit um die fraglichen 0,8 Grad vergrößert im Falle des Vorwärtsziels, oder verkleinert im Falle des Rückwärtsziels. Daß diese einfache, zur Erklärung der Maximalgeschwindigkeit passende Modellvorstellung nicht ausreicht, zeigen die nächsten beiden Analysen.

Analog zum Vorgehen bei der Maximalgeschwindigkeit soll Δt auch für die Sakkadenamplitude berechnet werden. In Abb. 16 wird die Gleichung der Regressionsgeraden für Amplitude und retinalen Fehler ermittelt. Nun errechnet man die Differenz aus retinalem Fehler zu Beginn der Sakkade $retErr_{mov}(0)$ (Gleichung 2 mit $\Delta t = 0$) und dem, der zum "Samplingzeitpunkt" $t_{Sampl} = 0 - \Delta t$ bestand $retErr(0 - \Delta t)$. Letzteren erhält man unter der zu prüfenden Annahme, daß die Sakkade allein aufgrund des retinalen Fehlers geplant wird, wieder durch Umformen der in Abb. 16 gegebenen Regressionsgleichung. Eine Division dieser Differenz durch die target-Geschwindigkeit führt schließlich zu dem gesuchten Zeitintervall Δt , das zwischen der Ermittlung des retinalen Fehlers ("Samplingzeitpunkt") und dem Beginn der Sakkade verstreicht.

$$\begin{aligned}
\Delta t &= \frac{retErr_{mov}(0) - ret\hat{Err}_{mov}(0 - \Delta t)}{v_{target}} \\
&= \frac{A_{step} - fixErr + t_{lat} \cdot v_{target} - \frac{A_{Sakk} - 0,01}{0,93} Grad}{v_{target}} \quad (3)
\end{aligned}$$

Setzt man die experimentell gewonnenen Daten ein, ergeben sich mit dieser Art der Berechnung Werte von $\Delta t = -7$ ms für Vorwärtsziele und $-1,7$ ms für Rückwärtsziele. Diese Werte sind nicht nur erheblich kleiner als die 80 ms, die sich bei der gleichen Berechnung auf Basis der Maximalgeschwindigkeit ergaben, sondern sind auch negativ. Das würde bedeuten, daß der "Samplingzeitpunkt" nach dem Sakkadenbeginn ($t = 0$) liegt. Dies wäre nur möglich, wenn der retinale Fehler während der Sakkade ermittelt würde, was einen Korrekturmechanismus für die Augenbewegung, die zwischen Beginn der Sakkade und dem "Samplingzeitpunkt" stattgefunden hat, nötig machen würde. Beide Annahmen erscheinen äußerst fragwürdig.

Der gefundene Unterschied zwischen den beiden Abschätzungen zeigt, daß Amplitude und Maximalgeschwindigkeit nicht aufgrund desselben retinalen Fehlers programmiert sein können. Die Maximalgeschwindigkeit kann durch den retinalen Fehler 80 ms vor Sakkadenbeginn erklärt werden, ein Wert, der gut mit den Ergebnissen von Becker und Jürgens [5] übereinstimmt, die die Zeit für visuelle Informationsverarbeitung und Initiierung der Bewegung auf 80 - 100 ms geschätzt haben. Die Maximalgeschwindigkeit kann also durch den retinalen Fehler alleine berechnet werden, während die Sakkadenamplitude von weiteren Faktoren wie der target-Geschwindigkeit mitbestimmt wird. Diese Interpretation ist gut mit der Beobachtung in Einklang zu bringen, daß Sakkaden bei gleicher Amplitude unterschiedliche Maximalgeschwindigkeiten haben, je nach Bewegungsrichtung des visuellen Zielpunktes: Bei Rückwärtszielen ist der retinale Fehler 80 ms vor Sakkadenbeginn größer als bei Vorwärtszielen, dementsprechend ist die Maximalgeschwindigkeit bei ersteren höher, da sie ursprünglich für weiter entfernte Ziele geplant waren. Um der Bewegung des targets Rechnung zu tragen, muß die Vorwärtssakkade jedoch noch verlängert werden, um schließlich dieselbe Amplitude zu erreichen, wie die Rückwärtssakkade. Für letztere gilt das Umgekehrte.

Die Ergebnisse finden sich für beide Affen in den Tabellen 3 und 4. Man sieht, daß der retinale Fehler, sowie die Maximalgeschwindigkeit von Vorwärts- und Rückwärtssakkaden sich annähernd symmetrisch von den Werten der Sakkaden zu stationären Zielen unterscheiden. Nur bei Affe B scheint eine Asymmetrie der Maximalgeschwindigkeiten vorzuliegen: Vorwärtssakkaden sind im Mittel um 27 Grad/s langsamer während Rückwärtssakkaden um nur 16

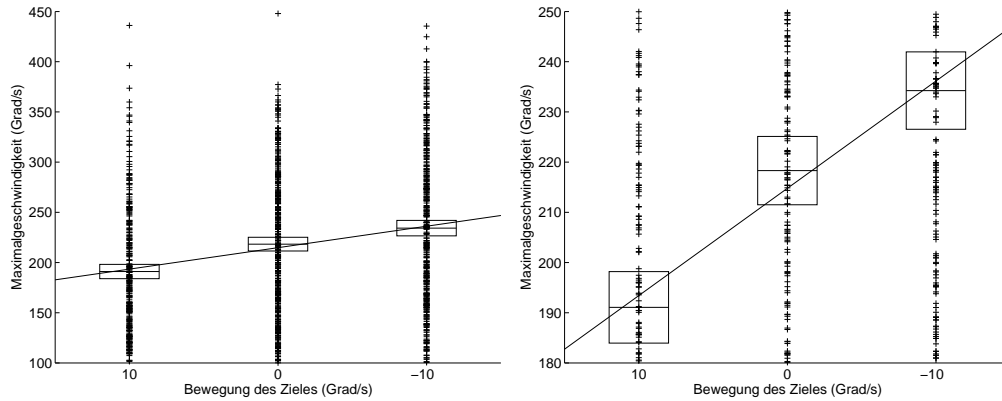


Abbildung 17: Affe B, Maximalgeschwindigkeiten und deren Mittelwert (mittlerer Strich der Boxen) der Sakkaden unter den Bedingungen Rückwärts-, keine und Vorwärtsbewegung des Zieles. Die durch $v_{max} = 172 + 21 \cdot \text{Zielbewegung}[-10, 0, 10]$ gegebene Regressionsgerade schneidet innerhalb der 95%-Konfidenzintervalle (obere und untere Begrenzung der Boxen) der Mittelwerte, wie in der Ausschnittvergrößerung rechts zu sehen ist.

Grad/s schneller sind als der stationäre Vergleich bei 7 Grad. Die Werte sind in der Abb. 17 dargestellt. Die Regressionsgerade wurde über die drei Bedingungen Rückwärts-, keine und Vorwärtsbewegung des Zieles berechnet. Die 95%-Konfidenzintervalle der mittleren Maximalgeschwindigkeiten beinhalten die Schnittpunkte der Regressionsgeraden mit den drei Bedingungen (= Erwartungswerte bei Annahme eines linearen Einflusses von Zielbewegung auf Maximalgeschwindigkeit von Sakkaden). Das zeigt, daß die empirisch gefundene Asymmetrie der Maximalgeschwindigkeiten durchaus im Rahmen der Streuung mit der Annahme eines symmetrischen zugrundeliegenden Effektes des retinalen Fehlers auf die Maximalgeschwindigkeit verträglich ist.

6.5 Geschwindigkeitsprofile

Um eine genauere Vorstellung vom Verlauf der Augenbewegungen zu bekommen, wurden aus allen Sakkaden für die fünf Experimentalbedingungen getrennt Geschwindigkeitsprofile gemittelt, Detektionskriterien waren dieselben, wie in 5.2 beschrieben. Im folgenden werden die Geschwindigkeitsprofile von Sakkaden zu stationären mit denen zu bewegten Zielen verglichen. Dabei soll der Effekt der Zielgeschwindigkeit von dem des prä-sakkadischen retinalen Fehlers unterschieden werden. Im Experimentdesign waren diese beiden Faktoren nicht unabhängig voneinander. Es wurden jedoch die Bewegungsprofile von Sakkaden zu drei verschiedenen stationären Zielen vermessen und

dadurch der gesamte relevante Bereich der retinalen Fehler umfaßt. Hieraus kann das mittlere Bewegungsprofil einer Sakkade zu stationärem Ziel berechnet werden, die den gleichen mittleren retinalen Fehler aufweist, wie eine Vorwärts- oder eine Rückwärtssakkade. Nach Eggert et al. [9] tritt der Einfluß der Zielgeschwindigkeit auf das Geschwindigkeitsprofil erst in der Abbremsphase auf. Daher wurden hier die Bewegungsprofile derjenigen stationären Sakkaden berechnet, die dieselbe mittlere Maximalgeschwindigkeit wie die die gemessenen Vorwärts- bzw. Rückwärtssakkaden haben.

Die Berechnung geschah wie folgt: Die mittleren Geschwindigkeitsprofile der Sakkaden zu den drei stationären Zielen werden mit $v_{4.8}(t)$, $v_{7.0}(t)$ und $v_{9.2}(t)$, die entsprechenden Maximalgeschwindigkeiten mit $v_{max4.8}$, $v_{max7.0}$ und $v_{max9.2}$ bezeichnet. Das gesuchte Bewegungsprofil $v_i(t)$ der "stationären" Vergleichssakkade mit der Maximalgeschwindigkeit v_{maxvor} bzw. $v_{maxrück}$ wird zwischen den beiden "stationären" Geschwindigkeitsprofilen linear interpoliert, zwischen deren Geschwindigkeitsmaxima das der Vorwärts- v_{maxvor} bzw. Rückwärtssakkade $v_{maxrück}$ liegt.

Beispiel: $v_{max9.2} > v_{maxrück} > v_{max7.0}$

$$v_i(t) = v_{7.0}(t) + \frac{v_{9.2}(t) - v_{7.0}(t)}{v_{max9.2} - v_{max7.0}} \cdot (v_{maxrück} - v_{max7.0}) \quad (4)$$

Die Berechnung erfolgt für jeden Zeitpunkt t , der mittlere Teil des Terms $(v_{9.2}(t) - v_{7.0}(t)) / (v_{max9.2} - v_{max7.0})$ repräsentiert die Steigung zwischen den Ausgangskurven. Bei Betrachtung der Abb. 18 ist zu beachten, daß die Scheitelpunkte nicht mit den im Anhang für v_{max} tabellierten Werten 204 bzw. 244 Grad/s übereinstimmen müssen, da der Mittelwert der Maxima (Tabelle 3) nicht unbedingt gleich dem Maximum der Mittelwerte (Abb. 18) ist.

Die Akzelerationsphase ist in beiden Fällen annähernd identisch. In der Dezeleration zeigt sich, daß bei Vorwärtssakkaden länger höhere Geschwindigkeiten aufrechterhalten werden, als bei der Vergleichssakkade. Der (zum "Samplingzeitpunkt" 80 ms prä-sakkadisch (s. 6.4) noch identische,) zum Ausführungszeitpunkt bereits größere retinale Fehler korrespondiert mit dem "längeren Bremsweg" der Vorwärtssakkade - das Integral unter den Kurven kann als Maß für die Amplitude herangezogen werden.

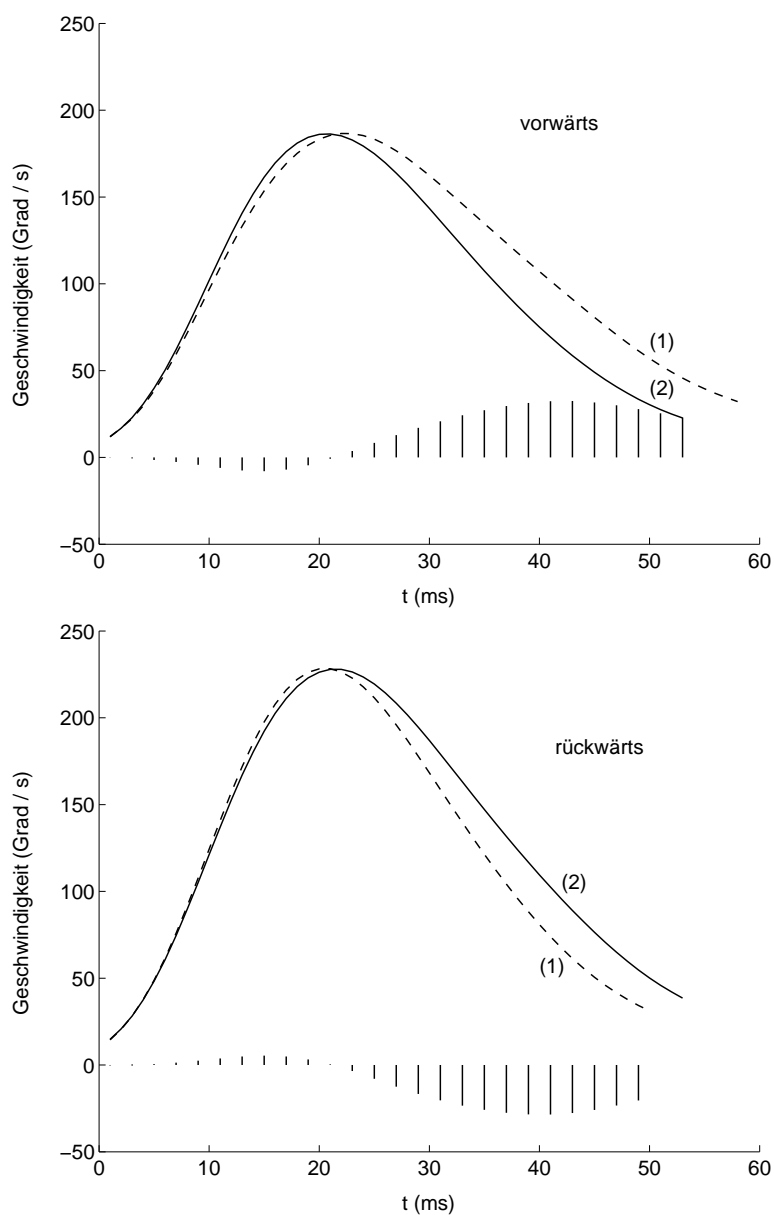


Abbildung 18: Gemittelte Geschwindigkeitsprofile von Sakkaden zu stationären Zielen (durchgezogene Kurven) und bewegten Zielen (gestrichelte Kurven, oben vorwärts, unten rückwärts) von Affe A. Die Differenz aus (1) minus (2) ergibt die die schraffierte Fläche begrenzende Kurve. Der dargestellte Zeitbereich entspricht der mittleren Dauer des jeweiligen Sakkadentyps.

7 Diskussion

Das okulomotorische System von Primaten ist auch auf den anspruchsvollen Fall, bewegte Blickziele anzusteuern, eingerichtet. Sakkaden zu bewegten Zielen können die gleiche Zielgenauigkeit erreichen, wie solche zu stationären. Es ist leicht vorstellbar, daß die schnelle Fixation von bewegten (= potentiell gefährlichen) Objekten mit möglichst wenigen (Korrektur)sakkaden, während derer das System ja blind ist, sich in der Evolution als Vorteil herausgestellt hat. Heutzutage kommt dieser Fähigkeit bei Tätigkeiten wie Autofahren klinische Bedeutung zu.

7.1 Main sequence

Korrektursakkaden (sog. "catch-up saccades"), die während langsamen Augenfolgebewegungen ausgeführt werden liegen auf einer anderen main sequence als bei Vorgabe von stationären Zielen [8]. Dieser Unterschied wurde darauf zurückgeführt, daß die Geschwindigkeit der Folgebewegung auf die Sakkadengeschwindigkeit addiert wird. Nach entsprechender Korrektur wurde eine für Sakkaden zu stationären, sowie Vor- und Rückwärtszielen übereinstimmende main sequence gefunden. Die hier beschriebenen Experimente zeigen, daß Sakkaden zu stationären und bewegten Zielen **unterschiedlichen** main sequences angehören und das auch nach Korrektur der durch langsame Augenfolgebewegungen verursachten Komponente, welche hier ohnehin gering war. Besonders deutlich wird dies, wenn Vorwärts- mit Rückwärtssakkaden verglichen werden: der Unterschied in den gemittelten Maximalgeschwindigkeiten ist bemerkenswert hoch (Affe A 244 vs. 204 Grad/s, Affe B 234 vs. 191 Grad/s), angesichts der relativ geringen target-Geschwindigkeit von 10 Grad/s. Die andernorts [8] gefundene Übereinstimmung mag auf das andersartige Paradigma mit höherer, fast der linearen Bewegung des visuellen Zielpunktes angepaßter, prä-sakkadischer Augengeschwindigkeit zurückzuführen sein. Dadurch bleibt der Abstand zwischen Ziel und Auge annähernd konstant, sodaß nach dem Sprung des Ziels ("step") außer der Addition der Augenfolgebewegung keine Korrektur der Sakkade nötig ist, um die passende Amplitude zu erhalten.

Weiterhin konnte gezeigt werden, daß die Genauigkeit der Sakkaden nicht das Ergebnis eines Lernprozesses ist, der auf Optimierung eines bestimmten Aufgabentyps konditioniert. Die Genauigkeit verschlechterte sich auf die zufällige Abfolge von Bewegung/keine Bewegung und der Amplituden des initialen Blickziel-Sprunges nicht. Über das ursprüngliche Verhalten der Affen vor Gewöhnung an das Paradigma kann freilich keine Aussage gemacht werden.

7.2 Latenzen

Die gemessenen Latenzen lagen zwischen 150 und 300 ms, einem Bereich, der mit der Literatur gut übereinstimmt [4]. Sakkaden zu bewegten und stationären Zielen unterschieden sich hierbei kaum. Weiterhin konnte ein korrelativer Zusammenhang zwischen Latenz und Amplitude der Sakkaden zu bewegten Zielen gezeigt werden. Dies ist im Sinne der Zielgenauigkeit, da sich das Ziel während der Latenzperiode weiterbewegt, und damit längere Latenzen größere bzw. kleinere Amplituden bei Vorwärts- bzw. Rückwärtszielen erforderlich machen.

7.3 Retinaler Fehler, weitere Einflußgrößen

Der retinale Fehler ist die Differenz der Position des zu fixierenden Blickzieles und der initialen Augenposition. Die Amplitude der Sakkaden zu bewegten Zielen war, unabhängig von deren Richtung, kleiner als der retinale Fehler, d. h. ein aus beiden Parametern errechneter gain-Faktor ist kleiner eins, was aber auch für stationäre Ziele zutrifft und sich im Einklang mit der von Sakkaden bekannten "undershoot strategy" befindet. Wie in Kap. 6.4 gezeigt wurde, kann der retinale Fehler nicht der einzige Parameter sein, der in die Planung der Sakkade einfließt. Welche anderen Faktoren zusätzlich eingehen bzw. wie die Geschwindigkeit des Blickzieles erkannt wird, kann aufgrund der vorliegenden Daten nicht beantwortet werden. In einer aktuellen Studie über catch-up-Sakkaden [8] wurde die retinale Drift als relevanter Faktor angesehen. Sie ergibt sich aus dem Geschwindigkeitsunterschied von Augenfolge- und target-Bewegung. Denkbar wäre auch die Berücksichtigung extraretinaler Information, namentlich des motorischen Kommandos, was allerdings eine der Sakkade vorausgehende Folgebewegung voraussetzen würde, oder die Addition bzw. Subtraktion einer konstanten Komponente bei erkannter target-Bewegung.

Vermutlich sind sowohl der retinale Fehler als auch die Geschwindigkeit des Blickzieles (bzw. ein davon abhängiger Faktor) für die Dynamik verantwortlich: Während ersterer die Maximalgeschwindigkeit der Sakkade bestimmt, wirkt sich die target-Geschwindigkeit auf deren Dezelerationsphase aus. Der retinale Fehler wird etwa 80 ms ("Samplingzeitpunkt", s. Kap. 6.4) vor Sakkadenbeginn ermittelt, eine Zeitspanne, die gut mit vorbeschriebenen Werten [5] übereinstimmt. Dies würde die unterschiedlichen Maximalgeschwindigkeiten von Sakkaden zu Vor- und Rückwärtszielen gleicher Amplitude erklären: Die Rückwärtssakkade wurde ursprünglich bei einem höheren retinalen Fehler geplant als die Vorwärtssakkade und erhält demzufolge eine höhere Maximalgeschwindigkeit. Durch die Bewegung des target auf die

initiale Blickrichtung zu (Mittelstellung) verkleinert sich die Amplitude die notwendig ist, um es zu erreichen. Mit Hilfe von Zusatzinformationen über die target-Bewegung (Richtung, Geschwindigkeit) kann die Anpassung der Sakkade in der Dezelerationsphase realisiert werden. Diese Erklärung gilt analog für Vorwärtssakkaden. Die Analyse der Geschwindigkeitsprofile (Kap. 6.5) zeigt dementsprechend keinen Unterschied in der Akzelerations-, wohl aber in der Dezelerationsphase.

Es sei noch angemerkt, daß die insgesamt hochsignifikante ($p < 0,001$) Korrelation der Maximalgeschwindigkeit bzw. Amplitude mit dem retinalen Fehler bei den Sakkaden zu stationären Zielen innerhalb der einzelnen Gruppen (drei vorgegebenen Sprungweiten) stark vom Rauschen überlagert wird: So sieht man den drei Punktwolken in den Abb. 15 bzw. 16 für sich genommen keine deutliche Korrelation an. Das Vorzeichen des Korrelationskoeffizienten ist immerhin in allen Fällen positiv, das Signifikanzniveau wird jedoch im Falle der Maximalgeschwindigkeit verfehlt; für die Amplitude ist $p < 0,01$.

7.4 Bezug zu Modellen und neuronalen Mechanismen

Die vorliegenden Ergebnisse sind mit den derzeitigen Vorstellungen zur Interaktion von Colliculus superior (SC) und Kleinhirn (CB), genauer gesagt der okulomotorischen Region im Nucl. fastigii (FOR), gut in Einklang. Das in Kap. 3.5 vorgestellte Modell zur Sakkadengenerierung von Optican, Quaia und Lefèvre verzichtet auf weitere Berücksichtigung von langsamen Augenfolgebewegungen und ist den hier gemachten Experimenten und Interpretationen nahe. In den Abb. 3 und 4 ihrer Veröffentlichung [20] werden modellgenerierte Sakkaden zu stationären und rückwärts bewegten Zielen verglichen. Kurz gesagt gibt der SC ein Signal aus, das auf dem initialen retinalen Fehler beruht. Die Zeitspanne bis zur Ausführung der Sakkade wird mit 100 ms angenommen. Das cerebelläre Signal, welches erst im späteren Verlauf der Sakkade an Einfluß gewinnt und für deren Beendigung verantwortlich ist, kalkuliert die Rückwärtsbewegung ein und kompensiert für das "überhöhte" Signal des SC. Gemäß dieser Verschaltung zeigt die Simulation für die Rückwärtssakkade eine initial etwas erhöhte Geschwindigkeit gegenüber der stationären Vergleichssakkade gleicher Amplitude. Ein quantitativer Vergleich müßte in zukünftigen Studien erbracht werden. Nachdem das Modell kein System für langsame Augenfolgebewegungen besitzt und der genaue Mechanismus der Wahrnehmung von target-Bewegung unbekannt ist, wurde bei der rechnergestützten Simulation die cerebelläre Reaktion durch Modifikation des cerebellären Eingangs (Verschiebung des initialen Aktivierungsortes auf der FOR-Leitkarte Richtung Mittellinie, wo kleinere Augenbewegungen kodiert sind, Genauerer hierzu in Kap. 3.5 auf S. 21) nachgebildet.

Schließlich sollten die funktionalen Vorstellungen im Zusammenhang mit Ergebnissen von neuronalen Ableitungen und Läsionsstudien gesehen werden. In der Realität sind verschiedene Steuerungssysteme koexistent, so können z. B. Folgebewegungen - wie bereits erläutert - mit den Sakkaden interferieren. Ob die cerebelläre Korrektur auf den gleichen Mechanismen beruht, ist unbekannt, nicht einmal eine anatomische Trennung der Funktionen ist gewährleistet. Auch im FOR sind Neurone bekannt, deren Feuerrate v. a. mit und vor Beginn langsamer Augenfolgebewegungen steigt [24, S. 997].

Die Beschleunigungsphase einer Sakkade korreliert zeitlich mit der Feuerrate kontralateraler FOR-Neurone, die Dezeleration mit der ipsilateralen [24, S. 984] (s. a. Kap. 3.3.5). Es bleibt zu untersuchen, ob der in der Dezelerationsphase vorherrschende Einfluß der FOR sich auch auf neurophysiologischer Ebene widerspiegelt.

Auf der anderen Seite sprechen Ableitungen im SC dafür, daß der retinale Fehler hier unabhängig von target-Bewegung kodiert ist [16]. Dies ist ein Hinweis dafür, daß die Anpassung der Sakkade an bewegte Ziele auf anderen Wegen stattfindet, die FOR ist - wie beschrieben - der derzeit zu favorisierende Kandidat für diese Aufgabe.

8 Zusammenfassung

Die Sakkaden von Affen zu bewegten und stationären Zielen wurden mittels search-coil-Methode aufgezeichnet. Dazu wurde den Affen ausgehend von einer durch einen sichtbaren Fixationspunkt bestimmten Ruhelage in unvorhersehbarer Reihenfolge Ziele dargeboten, auf die sie ihren Blick richten sollten. Letztere befanden sich in drei diskreten Abständen ("step"), blieben stationär oder bewegten sich von den beiden äußeren Positionen aus mit konstanter Geschwindigkeit ("ramp") in (vorwärts) bzw. gegen (rückwärts) Richtung der Sakkade. Die Positionen wurden so gewählt, daß sich die bewegten Ziele nach der mittleren Latenzzeit des jeweiligen Affen am gleichen Ort (mittlere Position) befanden. Der Einfluß langsamer Augenfolgebewegungen, die bei der Fixation bewegter Ziele entstehen, auf die Sakkadengeschwindigkeit war als gering einzuschätzen.

Während Sakkaden zu stationären Zielen auf der gleichen main sequence lagen, waren Sakkaden zu vorwärtsbewegten Zielen signifikant langsamer (v_{max} für Affe A 207, B 191 Grad/s) und dauerten länger (T für Affe A 57,4, B 68,6 ms) als solche zu rückwärtsbewegten (v_{max} für Affe A 244, B 234 Grad/s. T für Affe A 49,9, B 59,0 ms) bei gleicher Amplitude. Bei Betrachtung der Geschwindigkeitsprofile manifestiert sich der eben genannte Unterschied vorwiegend in der Dezelerationsphase.

Die Maximalgeschwindigkeiten korrelierten mit dem retinalen Fehler ca. 40 - 100 ms (individuell verschieden) vor Beginn der Sakkade. Der retinale Fehler ist definiert als Abstand des visuellen Zielpunktes von der Blickposition vor Beginn der Sakkade. Die gleichen Berechnungen für die Amplitude als abhängige Variable erbrachten keine überzeugenden Ergebnisse, da sich hier eine Korrelation mit dem retinalen Fehler zu oder nach Beginn der Sakkade ergab, man aber davon ausgehen kann, daß die Eingangsgrößen zu deren Planung vorliegen, bevor die Bewegung ausgeführt wird.

Die Analysen zeigen, daß die Maximalgeschwindigkeit von Sakkaden durch den retinalen Fehler vorhergesagt werden kann, während in die Amplitude noch weitere, von der Geschwindigkeit des Blickzieles abhängige Größen mit eingehen müssen. Diese Anpassung der Amplitude scheint vorwiegend in der Dezelerationsphase der Sakkade zu geschehen.

Die Ergebnisse unterstützen gegenwärtige Modelle der Sakkadengenerierung, die die Steuerung von initialer Richtung und Beschleunigungsphase dem Colliculus superior, die Feinabstimmung und Konstanz der Bewegung dem Kleinhirn zuschreiben.

step [Grad]	v_{target} [Grad/s]	n	Amp [Grad]	vmax [Grad/s]	T [ms]
7,0	0	416	6,43 \pm 0,61	226,91 \pm 51,93	52,53 \pm 14,31
4,8	10	353	6,53 \pm 0,93	203,88 \pm 53,12	58,10 \pm 16,94
+		206	6,56 \pm 0,63	207,40 \pm 51,21	57,41 \pm 16,94
9,2	-10	416	6,55 \pm 0,74	244,38 \pm 55,52	50,21 \pm 15,94
+		374	6,53 \pm 0,68	244,34 \pm 54,88	49,89 \pm 15,10

Tabelle 1: Sakkadenparameter (Amplitude Amp, Maximalgeschwindigkeit vmax, Dauer T) von Affe A als Antwort auf stationäre (obere Reihe), Vorwärts- (mittlere Reihe) und Rückwärtsziele (untere Reihe). Angegeben sind Mittelwerte und Standardabweichung. Die Werte in den mit + versehenen Zeilen gelten für die nach den Amplituden-Histogrammen ausgewählten Sakkaden (s. Kap. 6, S. 31). Während die Amplitude für alle Gruppen identisch ist, unterscheiden sich Maximalgeschwindigkeit und Dauer signifikant.

step [Grad]	v_{target} [Grad/s]	n	Amp [Grad]	vmax [Grad/s]	T [ms]
7,0	0	402	6,77 \pm 0,55	218,32 \pm 69,60	62,70 \pm 24,63
5,3	10	302	6,68 \pm 0,76	191,07 \pm 63,13	67,98 \pm 22,99
+		169	6,83 \pm 0,60	191,10 \pm 61,22	68,64 \pm 22,96
8,7	-10	371	6,85 \pm 0,62	234,25 \pm 75,74	59,33 \pm 22,16
+		336	6,82 \pm 0,63	233,71 \pm 75,03	58,97 \pm 21,47

Tabelle 2: Die gleichen Daten von Affe B. Die Sprünge des visuellen Stimulus (linke Spalte) wurden entsprechend den kürzeren Latenzen bei diesem Tier angepaßt, um Sakkaden ähnlicher Amplituden (4. Spalte) zu erhalten.

Zielreiz		Sakkaden					errechnete Werte anhand von		
A_{step}	v_{target}	Amp	t_{lat}	fixErr	retErr	v_{max}	$\hat{Amp}(t=0)$	Δt	$\hat{v}_{max}(t=0)$
4,8	10	6,53	215	0,02	6,93	204	6,47	-7,00	223
7,0	0	6,48	208	0,03	6,97	227	6,51	-	224
9,2	-10	6,55	215	0,01	7,03	244	6,56	-1,70	225
4,8	0	4,34	211	0,04	4,76	166	4,44	-	172
9,2	0	8,58	213	0,10	9,10	274	8,49	-	274

Tabelle 3: Affe A, Parameter zur Abschätzung des Zeitintervalls Δt zwischen Ermittlung des retinalen Fehlers ("Samplingzeitpunkt") und Beginn der Sakkade $t = 0$. Dies geschah aufgrund der erwarteten Werte für die Amplitude \hat{Amp} zum einen und für die Maximalgeschwindigkeit \hat{v}_{max} zum anderen (Kap. 6.4). Im übrigen sind angegeben: Sprungamplitude A_{step} und Geschwindigkeit v_{target} des Zieles, gemessene Mittelwerte für Sakkadenamplitude Amp, -latenz t_{lat} , Abweichen von der vor jedem Durchgang angezeigten Nullage fixErr, retinalen Fehler retErr zu Beginn der Sakkade und Maximalgeschwindigkeit v_{max} .

Zielreiz		Sakkaden					errechnete Werte anhand von		
A_{step}	v_{target}	Amp	t_{lat}	fixErr	retErr	v_{max}	$\hat{Amp}(t=0)$	Δt	$\hat{v}_{max}(t=0)$
5,3	10	6,68	177	0,10	6,96	191	6,79	10,8	224
7,0	0	6,77	178	0,10	6,90	218	6,73	-	222
8,7	-10	6,85	181	0,05	6,85	234	6,68	17,4	221
5,3	0	5,00	175	0,05	5,25	178	5,08	-	174
8,7	0	8,44	178	0,07	8,63	274	8,45	-	273

Tabelle 4: Die gleichen Daten für Affe B

Literatur

- [1] H. Aizawa and R. H. Wurtz. Reversible inactivation of monkey superior colliculus. i. curvature of saccadic trajectory. *J Neurophysiol*, 79:2082 – 2096, 1998.
- [2] A.T. Bahill, M. Clark, and L. Stark. The main sequence, a tool for studying human eye movements. *Mathematical Biosciences*, 24:191 – 204, 1975.
- [3] K. Bartl, C. Siebold, S. Glasauer, C. Helmchen, and U. Büttner. A simplified calibration method for three-dimensional eye movement recordings using search-coils. *Vision Res*, 36:997 – 1006, 1996.
- [4] W. Becker. Metrics. In M. E. Wurtz R. H., Goldberg, editor, *The Neurobiology of Saccadic Eye Movements*, chapter 2, pages 13 – 67. Elsevier Science Publishers BV (Biomedical Division), 1989.
- [5] W. Becker and R. Jürgens. An analysis of the saccadic system by means of double step stimuli. *Vision Res*, 19:967 – 983, 1979.
- [6] M. C. Bushnell, M. E. Goldberg, and D. L. Robinson. Behavioral enhancement of visual responses in monkey cerebral cortex. i. modulation in posterior parietal cortex related to selective visual attention. *J Neurophysiol*, 46:755 – 772, 1981.
- [7] U. Büttner and J. A. Büttner-Ennever. *Present concepts of oculomotor organization*, chapter 1, pages 3 – 73. Elsevier Science Publishers BV (Biomedical Division), 1988.
- [8] S. de Brouwer, M. Missal, G. Barnes, and P. Lefevre. Quantitative analysis of catch-up saccades during sustained pursuit. *J Neurophysiol*, 87:1772 – 1780, 2002.
- [9] T. Eggert, Y. Guan, O. Bayer, and U. Büttner. Saccades to moving targets. *Ann N Y Acad Sci*, 1039:149–59, 2005.
- [10] R. S. Gellman and J. R. Carl. Motion processing for saccadic eye movements in humans. *Exp Brain Res*, 84:660 – 667, 1991.
- [11] R. Grantyn. Gaze control through superior colliculus: structure and function. In Büttner-Ennever J., editor, *Neuroanatomy of the oculomotor system*, chapter 8. Elsevier Science Publishers BV (Biomedical Division), 1988.

- [12] A. V. Hays, B. J. Richmond, and L. M. Optican. A UNIX-based multiple process system for real-time data acquisition and control. pages 100 – 105, 1982.
- [13] U. J. Ilg. Slow eye movements. *Prog Neurobiol*, 53:293 – 329, 1997.
- [14] E. G. Keating, S. G. Gooley, S. E. Pratt, and J. E. Kelsey. Removing the superior colliculus silences eye movements normally evoked from stimulation of the parietal and occipital eye fields. *Brain Res*, 269:145 – 148, 1983.
- [15] E. Keller and S. D. Johnsen. Velocity prediction in corrective saccades during smooth-pursuit eye movements in monkey. *Exp Brain Res*, 80:525 – 531, 1990.
- [16] E. L. Keller, N. J. Gandhi, and P. T. Weir. Discharge of superior collicular neurons during saccades made to moving targets. *J Neurophysiol*, 76:3573 – 3577, 1996.
- [17] P. Lefèvre, C. Quaia, and L. M. Optican. *Neural Networks*, 11:1175 – 1190, 1998.
- [18] SC. McLaughlin. Parametric adjustment in saccadic eye movements. *Perception and Psychophysics*, 2:359 – 362, 1967.
- [19] H. Noda, S. Sugita, and Y. Ikeda. Afferent and efferent connections of the oculomotor region of the fastigial nucleus in the macaque monkey. *J Comp Neurol*, 302:330 – 348, 1990.
- [20] L. M. Optican and C. Quaia. Distributed model of collicular and cerebellar function during saccades. *Ann N Y Acad Sci*, 956:164 – 177, 2002.
- [21] C. Quaia, H. Aizawa, L. M. Optican, and R. H. Wurtz. Reversible inactivation of monkey superior colliculus. ii. maps of saccadic deficits. *J Neurophysiol*, 79:2097 – 2110, 1998.
- [22] C. Quaia, P. Lefèvre, and L. M. Optican. Model of the control of saccades by superior colliculus and cerebellum. *J Neurophysiol*, 82:999 – 1018, 1999.
- [23] D. A. Robinson and A. F. Fuchs. Eye movements evoked by stimulation of frontal eye fields. *J Neurophysiol*, 32:637 – 648, 1969.

- [24] F. R. Robinson and A. F. Fuchs. The role of the cerebellum in voluntary eye movements. *Annu Rev Neurosci*, 24:981 – 1004, 2001.
- [25] H. Shibutani, H. Sakata, and J. Hyvarinen. Saccade and blinking evoked by microstimulation of the posterior parietal association cortex of the monkey. *Exp Brain Res*, 55:1 – 8, 1984.

9 Lebenslauf

Name	Otmar Bayer
Anschrift	Jamnitzerstr. 13 D-81543 München
Geburtsdatum	xx. xxxx 19xx
Geburtsort	München
Eltern	Dr. Eberhard Bayer, Physiker, verstorben 1994 Sigrun Bayer, geb. Meyer, Krankengymnastin
Kinder	Theresa L. M. Bayer, * xx.xx.20xx
1980 - 1983	Herterichschule, München-Solln
1983 - 1985	Deutsche Schule Tokyo-Yokohama
1986 - 1993	Pestalozzi-Gymnasium, München
1994 - 2000	Studium der Jazz- und Popularmusik, Bruckner-Konservatorium, Linz Seminararbeit: "Musik und Neuronale Netze - Vorstellung einer Programmumgebung zur gemeinsamen Anwendung von NN und algorithmischer Analyse"
1996 - 2002	Studium der Humanmedizin, Ludwig-Maximilians-Universität, München
2002 - 2003	AiP in Neurologie am Klinikum Großhadern der LMU

Sonstige Tätigkeiten

- 1998 Ausbildung und Tätigkeit als Rettungssanitäter
- 1999 Mitentwicklung eines patentierten psychophysikalischen Meßinterface (Sentoc)
- 2000 Programmierarbeiten als studentische Hilfskraft in der Arbeitsgruppe von Prof. Dr. U. Büttner
- 2001 Viermonatiger Auslandsaufenthalt während des Praktischen Jahres am Centre Hospitalier Universitaire Montpellier in Neurologie und Innere Medizin
- 2003 Seminar und Kurs für Unix-Systemverwalter

10 Danksagung

Die Arbeit entstand im Rahmen eines Stipendiums am DFG Graduiertenkolleg "Sensorische Interaktion in biologischen und technischen Systemen". Danken möchte ich all denen, die am ihrem Entstehen beteiligt waren.

Meinem Doktorvater Prof. Dr. U. Büttner, der mir auch die Teilnahme an internationalen Kongressen ermöglichte, für seine wertvolle, freundliche Hilfe und engagierte Betreuung.

Dr. Thomas Eggert für wichtige Anregungen, Diskussionen, technische Hilfe und Software-Vorarbeit.

Dr. Yanfang Guan und Sigrid Langer für die Erhebung der Daten und Arbeit mit den Affen.

Den Affen Strolchi und Timo für die vielen Sakkaden.

Allen Mitarbeitern im Forschungshaus für das angenehme Klima.

Meiner Lebenspartnerin Sibylle Selinger und meiner Tochter Theresa zu Hause.

Meinen Eltern, die mir das Studium ermöglicht haben.